

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 039**

51 Int. Cl.:

C07D 491/048 (2006.01)

C07D 491/147 (2006.01)

A61K 31/4355 (2006.01)

A61K 31/541 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.04.2011 PCT/EP2011/056304**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2011 WO11131709**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2011 E 11715244 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2560976**

54 Título: **Compuestos de fuopiridina y usos de los mismos**

30 Prioridad:

21.04.2010 US 326491 P

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

10.03.2017

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BARNES, DAVID;
CHOPRA, RAJIV;
COHEN, SCOTT LOUIS;
FU, JIPING;
KATO, MITSUNORI;
LU, PEICHAO;
SEEPERSAUD, MOHINDRA y
ZHANG, WEI**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 605 039 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

Compuestos de furopiridina y usos de los mismos

Campo de la invención

5 Se describen compuestos y composiciones, métodos para su preparación, y métodos para su uso en el tratamiento de infecciones virales en pacientes mediadas, por lo menos en parte, por un virus en la familia de virus Flaviviridae.

Estado de la técnica

10 La infección crónica por el HCV es un problema de salud importante asociado a la cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, e insuficiencia hepática. Se estima que unos 170 millones de portadores crónicos en todo el mundo están en riesgo de desarrollar enfermedades hepáticas (Szabo, E. et al., *Pathol.Oncol.Res.* 2003, 9:215-221; Hoofnagle J.H., *Hepatology* 1997, 26:15S-20S). En los estadounidenses solamente 2.7 millones están infectados crónicamente con el HCV, y se estimó que el número de muertes relacionadas con HCV en el 2000 fue entre 8.000 y 10.000, un número que se espera aumente significativamente en los próximos años. La infección por HCV es insidiosa en una alta proporción de portadores infectados de forma crónica (e infecciosa) que pueden no experimentar síntomas clínicos durante muchos años. La cirrosis hepática puede en última instancia conducir a insuficiencia hepática. La insuficiencia hepática que resulta de la infección crónica por el HCV es ahora reconocida como la principal causa de trasplante de hígado.

20 El HCV es un miembro de la familia de virus de ARN Flaviviridae que afectan a animales y humanos. El genoma es una sola cadena de ARN de ~9,6 kilobases, y consiste en un marco de lectura abierto que codifica una poliproteína de ~3000 aminoácidos flanqueados por regiones no traducidas en ambos extremos 5' y 3' (5'- y 3'-UTR). La poliproteína sirve como el precursor de por lo menos 10 proteínas virales separadas críticas para replicación y ensamblaje de las partículas virales de progenie. La organización de las proteínas estructurales y no estructurales de la poliproteína del HCV es como sigue: C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4a-NS4b-NS5a-NS5b. Debido a que el ciclo de replicación de HCV no implica ningún intermedio de ADN y el virus no se integra en el genoma del anfitrión, en teoría se puede curar la infección por HCV.

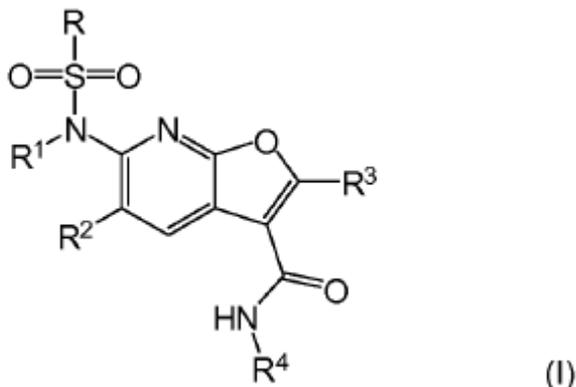
25 En la actualidad, el tratamiento estándar para HCV crónica es el interferón pegilado alfa (IFN-alfa) en combinación con ribavirina y esto requiere por lo menos seis (6) meses de tratamiento. El IFN-alfa pertenece a una familia de pequeñas proteínas de origen natural con efectos biológicos característicos tales como actividades antivirales, inmunorreguladoras, y antitumorales que se producen y secretan por la mayoría de las células nucleadas de los animales en respuesta a diversas enfermedades, en particular infecciones virales. El IFN-alfa es un importante regulador de crecimiento y diferenciación que afecta la comunicación celular y el control inmunológico. El tratamiento de HCV con interferón con frecuencia se ha asociado con efectos secundarios adversos tales como fatiga, fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, mialgias, artralgias, alopecia leve, efectos psiquiátricos y trastornos asociados, fenómenos autoinmunitarios y trastornos asociados y disfunción de tiroides. La ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), mejora la eficacia del IFN-alfa en el tratamiento de HCV. A pesar de la introducción de ribavirina, más del 50% de los pacientes no eliminan el virus con la terapia estándar actual de interferón alfa (IFN) y ribavirina. Por ahora, la terapia estándar de la hepatitis C crónica se ha cambiado a la combinación de IFN-alfa pegilado más ribavirina. Sin embargo, un número de pacientes todavía tienen efectos secundarios significativos, principalmente relacionados con la ribavirina. La ribavirina provoca hemólisis significativa en el 10-20% de los pacientes tratados con las dosis recomendadas actualmente, y el fármaco es teratogénico y embriotóxico. Incluso con las recientes mejoras, una fracción sustancial de pacientes no responde con una reducción sostenida de la carga viral y subsiste una clara necesidad de una terapia antiviral más efectiva contra la infección por HCV (Fried, MW, et al. *N. Engl. J Med* 2002, 347: 975-982)

45 Se está llevando a cabo una serie de métodos para combatir el virus. Estos incluyen, por ejemplo, aplicación de los oligonucleótidos antisentido o ribozimas para inhibir la replicación de HCV. Adicionalmente, los compuestos de bajo peso molecular que inhiben directamente las proteínas de HCV e interfieren con la replicación viral se consideran como estrategias atractivas para el control de la infección por HCV. Entre los objetivos virales, la NS3/4a proteasa y la polimerasa de ARN dependiente de NS5b ARN se consideran los objetivos virales más prometedores para nuevos fármacos (véase Ni, Z. J. y Wagman, A. S. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 2004, 7, 446-459; Beaulieu, P. L. y Tsantrizos, Y. S. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2004, 5, 838-850; y Griffith, R. C. et al., *Ann. Rep. Med. Chem* 39, 223-237, 2004). El documento WO2010/030538 describe compuestos que inhiben NS5B. Sin embargo, ninguno de estos compuestos ha progresado más allá de ensayos clínicos.

En vista del nivel epidemia mundial de HCV y otros miembros de la familia de virus Flaviviridae, y adicionalmente en vista de las opciones de tratamiento limitadas, subsiste una fuerte necesidad de nuevos fármacos efectivos para el tratamiento de infecciones provocadas por estos virus.

Resumen de la invención

- En una primera realización, la invención proporciona compuestos de la fórmula (I), composiciones de los mismos y métodos para utilizar los mismos para tratar infección viral. En particular, los compuestos de la invención como se define por la fórmula (I) son útiles para el tratamiento o prevención de infección por virus de hepatitis C y enfermedades asociadas con o provocadas por infección de HCV. La estructura de los compuestos de la fórmula (I) es como sigue:



Los compuestos de la fórmula (I) incluyen sales de los mismos. Las definiciones para las variables presentes en la fórmula (I) se definen *infra*.

- A menos que se especifique lo contrario, el término "compuestos de la presente invención" se refiere a compuestos de la fórmula (I) y subfórmulas de los mismos (y otras estructuras de género adicionales según sea necesario), sales del compuesto, hidratos o solvatos de los compuestos, sales, así como también todos los estereoisómeros (que incluyen diastereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (que incluyen sustituciones de deuterio), así como también unidades estructurales formadas inherentemente (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos).

En una realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I).

- En otras realizaciones se proporcionan métodos para preparar los compuestos de la fórmula (I) y composiciones de los mismos y para sus usos terapéuticos. En una realización se proporciona un método para tratar una infección viral en un paciente, mediada por lo menos en parte por un virus en la familia de virus *Flaviviridae*, que comprende administrar a dicho paciente una composición que comprende un compuesto o una sal de la fórmula (I). En algunos aspectos, la infección viral es mediada por el virus de hepatitis C.

Estas y otras realizaciones de la invención se describen adicionalmente en el texto que sigue.

Descripción detallada de la invención

- A lo largo de esta solicitud, se hacen referencias a diversas realizaciones que se relacionan con compuestos, composiciones, y métodos. Las diversas realizaciones descritas están destinadas a proporcionar una variedad de ejemplos ilustrativos y no se deben interpretar como descripciones de especies alternativas. Más bien se debe señalar que las descripciones de diversas realizaciones proporcionadas aquí pueden tener un alcance superpuesto. Las realizaciones discutidas aquí son solo ilustrativas y no significa que limiten el alcance de la presente invención.
- El fenilo puede ser no sustituido o sustituido por 1-5 sustituyentes independientemente seleccionados en cada ocurrencia del grupo que consiste de hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₄, alquinilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquenilo C₁-C₄, alquinoxilo C₁-C₄, halógeno, alquilcarbonilo C₁-C₄, carboxi, alcoxycarbonilo C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄, di- alquilamino C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, di- alquilaminocarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄(alquilo C₁-C₄)amino, en donde cada uno de los grupos de hidrocarburo mencionados anteriormente (por ejemplo, sustituyentes alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi) se pueden sustituir adicionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados en cada ocurrencia de halógeno, hidroxilo o grupos alcoxi C₁-C₄.

Para propósitos de interpretar esta especificación, se aplicarán las siguientes definiciones y cuando sea apropiado, los términos utilizados en singular también incluirán el plural y viceversa.

5 Como se utiliza aquí, el término "alquilo" se refiere a una unidad estructural de hidrocarburo ramificado o no ramificado completamente saturado que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se proporcione lo contrario, alquilo se refiere a unidades estructurales de hidrocarburo que tiene 1 a 16 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 7 átomos de carbono, o 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

10 Como se utiliza aquí, el término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo divalente como se definió aquí anteriormente que tiene 1 a 20 átomos de carbono. Este comprende 1 a 20 átomos de carbono, A menos que se proporcione lo contrario, el alquileo se refiere a unidades estructurales que tienen 1 a 16 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 7 átomos de carbono, o 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquileo incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, n-propileno, iso-propileno, n-butileno, sec-butileno, iso-butileno, tertbutileno, n-pentileno, isopentileno, neopentileno, n-hexileno, 3-metilhexileno, 2,2- dimetilpentileno, 2,3-dimetilpentileno, n-heptileno, n-octileno, n-nonileno, n-decileno y similares.

15 Como se utiliza aquí, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo como se define aquí, que se sustituye por uno o más grupos como se define aquí. El haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo que incluye perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Normalmente el polihaloalquilo contiene hasta 12, o 10, o 8, o 6, o 4, o 3, o 20 2 grupos halo. Ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halo.

25 El término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene 6-20 átomos de carbono en la porción de anillo. Normalmente, el arilo es arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 6-20 átomos de carbono.

Adicionalmente, el término "arilo" como se utiliza aquí, se refiere a un sustituyente aromático que puede ser un único anillo aromático, o múltiples anillos aromáticos que se fusionan juntos.

30 Ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, cada uno de los cuales opcionalmente se puede sustituir por 1-4 sustituyentes, tales como alquilo, trifluorometilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, acilo, alquil-C(O)-O-, aril-O-, heteroaril-O-, amino, tiol, alquil-S-, aril-S-, nitro, ciano, carboxi, alquil-O-C(O)-, carbamoilo, alquil-S(O)-, sulfonilo, sulfonamido, fenilo, y heterocíclico.

35 Como se utiliza aquí, el término "alcoxi" se refiere a alquil-O-, en el que el alquilo se definió aquí anteriormente. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, tert-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Normalmente, los grupos alcoxi tienen aproximadamente 1-7, más preferiblemente aproximadamente 1-4 carbonos.

40 Como se utiliza aquí, el término "heterocíclico" o "heterociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromático saturado o insaturado, por ejemplo, que es sistema de anillos monocíclico de 4, 5, 6, o 7 miembros, bicíclico de 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14 o 15 miembros y contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, donde el N y S también se puede oxidar opcionalmente a varios estados de oxidación. El grupo heterocíclico se puede adherir a un heteroátomo o un átomo de carbono. El heterocíclico puede incluir anillos fusionados o puenteados así como también anillos espirocíclicos. Ejemplos de heterociclos incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirán, dihidropirán, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, y tiomorfolina.

45 El término "heterocíclico" se refiere adicionalmente a grupos heterocíclicos como se define aquí sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de los grupos que consisten de lo siguiente:

(a) alquilo;

(b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);

(c) halo;

50 (d) oxo, es decir, =O;

(e) amino, alquilamino o dialquilamino;

- (f) alcoxi;
- (g) cicloalquilo;
- (h) carboxilo;
- (i) heterociclooxi, en el que el heterociclooxi denota un grupo heterocíclico unido a través de un puente de oxígeno;
- 5 (j) alquil-O-C(O)-;
- (k) mercapto;
- (l) amido o carboxamido
- (m) ciano;
- (n) sulfamoilo, sulfamido o sulfonamido;
- 10 (o) arilo;
- (p) alquil-C(O)-O-;
- (q) aril-C(O)-O-;
- (r) aril-S-;
- (s) ariloxi;
- 15 (t) alquil-S-;
- (u) formilo, es decir, HC(O)-;
- (v) carbamoilo;
- (w) aril-alquil-; y
- 20 (x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamino o halógeno.
- (y) alquilo sustituido con cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamino o halógeno.

25 Como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o no saturado de 3-12 átomos de carbono. A menos que se proporcione lo contrario, cicloalquilo se refiere a grupos de hidrocarburo cíclicos que tienen entre 3 y 9 átomos de carbono en el anillo o entre 3 y 7 átomos de carbono en el anillo, cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente por uno, o dos, o tres, o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo, halo, oxo, hidroxilo, alcoxi, alquil-C(O)-, acilamino, carbamoilo, alquil-NH-, (alquil)₂N-, tiol, alquil-S-, nitro, ciano, carboxi, alquil-OC(O)-, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, sulfamido, y heterociclilo. Grupos de hidrocarburo monocíclico de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo y similares. Grupos de hidrocarburo bicíclico de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo y similares. Grupos de hidrocarburo tricíclico de ejemplo incluyen adamantilo y similares.

35 Como se utiliza aquí, el término "ariloxi" se refiere a un grupo -O-arilo y un grupo --O-heteroarilo, en el que arilo y heteroarilo se definen aquí.

40 Como se utiliza aquí, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de aromático de anillos monocíclico o bicíclico o tricíclico de 5 a 14 miembros, que tiene 1 a 10 heteroátomos seleccionados de N, O o S. Normalmente, el heteroarilo es un sistema de anillos de 5 a 10 miembros (por ejemplo, monociclo de 5 a 7 miembros o un biciclo de 8 a 10 miembros) o un sistema de anillos de 5 a 7 miembros. Grupos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4-, o 5-imidazolilo, 3-, 4-, o 5-pirazolilo, 2-, 4-, o 5-tiazolilo, 3-, 4-, o 5-isotiazolilo, 2-, 4-, o 5-

oxazolilo, 3-, 4-, o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2, 3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3-, o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4-, o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, y 2-, 4-, o 5-pirimidinilo.

El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en el que un anillo heteroaromático se fusiona a uno o más anillos arilo, cicloalifático, o anillos heterociclicos, en donde el radical o punto de adhesión está sobre el anillo heteroaromático. Ejemplos no limitantes incluyen 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, o 8- indolizínico, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8- purínico, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-quinolizínico, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-quinoliilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-isoquinoliilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-ftalazínico, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-naftiridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, o 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 6-, o 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-4aH carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-carbolínico, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-acridínico, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-perimidínico, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, o 10-fenatrolínico, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-fenazínico, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenotiazínico, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenoxazínico, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-bencisoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, o tieno[2,3-b]furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, o 11-7H-pirazino[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, o 7-2H-furo[3,2-b]piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, o 8-5H-pirido[2,3-d]-o-oxazínico, 1-, 3-, o 5-1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4-, o 5,4H-imidazo[4,5-d] tiazolilo, 3-, 5-, o 8-pirazino[2,3-d]piridazinilo, 2-, 3-, 5-, o 6-imidazo[2,1-b] tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, o 9-furo[3,4-c]cinnolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10-, o 11-4H-pirido[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 6-, o 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazínico, 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-benzoxapínico, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-benzoxazínico, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, o 11-1H-pirrolo[1,2-b][2]benzazapínico. Grupos heteroarilo fusionados típicos incluyen, pero no se limitan a 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, y 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo.

Un grupo heteroarilo se puede sustituir con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de los grupos que consisten de lo siguiente:

- 25 (a) alquilo;
- (b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);
- (c) halo;
- (d) oxo, es decir, =O;
- (e) amino, alquilamino o dialquilamino;
- 30 (f) alcoxi;
- (g) cicloalquilo;
- (h) carboxilo;
- (i) heterociclooxi, en el que el heterociclooxi denota un grupo heterocíclico unido a través de un puente de oxígeno;
- (j) alquil-O-C(O)-;
- 35 (k) mercapto;
- (l) amido o carboxamido
- (m) ciano;
- (n) sulfamoilo, sulfamido o sulfonamido;
- (o) arilo;
- 40 (p) alquil-C(O)-O-;
- (q) aril-C(O)-O-;
- (r) aril-S-;

- (s) ariloxi;
 - (t) alquil-S-;
 - (u) formilo, es decir, HC(O)-;
 - (v) carbamoilo;
- 5 (w) aril-alquil-; y
- (x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxí, amino, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamino o halógeno.
 - (y) alquilo sustituido con cicloalquilo, alcoxi, hidroxí, amino, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamino o halógeno.
- Como se utiliza aquí, el término "halógeno" o "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo, y yodo.
- 10 Como se utiliza aquí, el término "opcionalmente sustituido" a menos que se especifique lo contrario se refiere a un grupo que es no sustituido o sustituido por uno o más, normalmente 1, 2, 3 o 4, sustituyentes diferentes de hidrógeno adecuados, cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consiste de:
- (a) alquilo;
 - (b) hidroxí (o hidroxí protegido);
- 15 (c) halo;
- (d) oxo, es decir, =O;
 - (e) amino, alquilamino o dialquilamino;
 - (f) alcoxi;
 - (g) cicloalquilo;
- 20 (h) carboxilo;
- (i) heterociclooxi, en el que el heterociclooxi denota un grupo heterocíclico unido a través de un puente de oxígeno;
 - (j) alquil-O-C(O)-;
 - (k) mercapto;
 - (l) amido o carboxamido
- 25 (m) ciano;
- (n) sulfamoilo, sulfamido o sulfonamido;
 - (o) arilo;
 - (p) alquil-C(O)-O-;
 - (q) aril-C(O)-O-;
- 30 (r) aril-S-;
- (s) ariloxi;
 - (t) alquil-S-;

(u) formilo, es decir, HC(O)-;

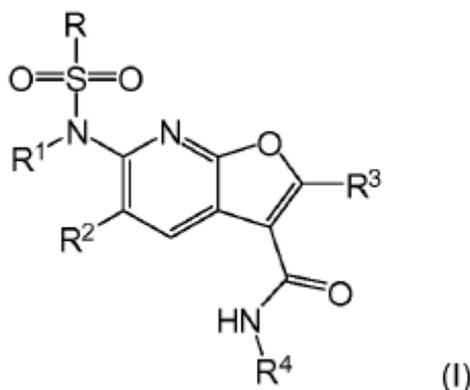
(v) carbamoilo;

(w) aril-alquil-; y

5 (x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamino o halógeno.

(y) alquilo sustituido con cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamino o halógeno.

En un aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula (I):



o una sal del mismo, en el que

10 R es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, o fenilo;

R¹ es alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂ o alcoxi C₁-C₈alquilo C₁-C₁₂, cada uno de los cuales se sustituye con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, CO₂H, C(O)N(R^{1D})₂, N(R^{1A})S(O)₂R^{1B}, N(R^{1A})C(O)R^{1B}, S(O)₂R^{1C}, S(O)R^{1C}, N(R^{1A})S(O)₂N(R^{1D})₂, N(R^{1A})C(O)N(R^{1D})₂, OC(O)N(R^{1D})₂, N(R^{1A})C(O)₂R^{1B}, C(O)R^{1B}, P(O)(R^{1E})₂, C(O)R^{1F}, amino, mono- y di-alquilamino C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, fenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, y heterociclo, cuyo heterociclo es saturado o parcialmente insaturado, tiene uno o dos anillos y 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O u S, y en el que cada fenilo, fenoxi, heteroarilo y heteroariloxi es no sustituido o sustituido con uno a cuatro grupos independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁-C₄, CO₂H, C(O)alquilo C₁-C₄, C(O)₂alquilo C₁-C₄ y halógeno, y en el que los sustituyentes heterociclo y cicloalquilo son no sustituidos o sustituidos con uno a cuatro grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₄, CO₂H, C(O)alquilo C₁-C₄, C(O)₂alquilo C₁-C₄, oxo y halógeno;

R^{1A} se selecciona independientemente en cada ocurrencia del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y alqueno C₂-C₆;

25 R^{1B} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de alquilo C₁-C₆, CF₃ o fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₄, halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄, en el que R^{1A} y R^{1B} se pueden tomar juntos para formar un ciclo;

30 R^{1C} se selecciona independientemente en cada ocurrencia del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, mono- y di-alquilamino C₁-C₄, o fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con 1 o 2 alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, ciano, halógeno, morfolino, piperidino, piperazino, y pirrolidino en el que cada residuo de morfolino, piperidino, piperazino y pirrolidino es no sustituido o sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxilo, o halógeno;

R^{1D} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno o alquilo C₁-C₆, en el que cada alquilo se sustituye con 0, 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, fenilo, CO₂H o C(O)₂alquilo C₁-C₄; o

$N(R^{1D})_2$, tomado en combinación, forma un heterociclo de cinco o seis miembros que tiene 0, 1, o 2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados de N u O y que es no sustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₄, bencilo, oxo o hidroxilo;

5 R^{1E} se selecciona independientemente en cada ocurrencia del grupo que consiste de hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y bencilo en el que por lo menos una ocurrencia de R^{1E} no es alquilo C₁-C₄;

R^{1F} se selecciona en cada ocurrencia del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con $OP(O)(R^{1E})_2$;

R^2 es halógeno, o

10 R^2 es hidrógeno, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₁₀, alcanilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, o alquino C₂-C₁₀ cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halógeno, ciano, C(O)NH₂, C(O)N(H)SO₂R^{2C}, S(O)₂R^{2C}, CO₂H, C(O)₂alquilo C₁-C₆, C(O)heterociclo, cuyo heterociclo es un azaciclo saturado que tiene 5 o 6 átomos del anillo y 0 o 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de N, O o S, cuyo heterociclo es no sustituido o sustituido con C(O)₂alquilo C₁-C₆ o C(O)NH₂; o

15 R^1 y R^2 , tomados en combinación, forman un anillo heterocíclico que tiene entre 6 y 12 átomos del anillo, 0, 1, o 2 heteroátomos adicionales en el anillo que se seleccionan independientemente de N, O o S, y cuyo heterociclo se sustituye adicionalmente con 0, 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, oxo, OC(O)N(R^{2D})₂, C(O)N(R^{2D})₂, alquilo C₁-C₆, =CH₂, C(O)₂H, C(O)₂alquilo C₁-C₆, C(O)R^{2B}, N(R^{2A})C(O)R^{2B}, N(R^{2A})S(O)₂R^{2B}, S(O)₂R^{2C} y S(O)R^{2C};

20 R^{2A} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de alquilo C₁-C₆ y fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con metilo, metoxi, fluoro, o cloro;

R^{2B} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de alquilo C₁-C₆ o fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₄, halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄, en el que R^{2A} y R^{2B} se pueden tomar juntos para formar un ciclo;

25 R^{2C} se selecciona independientemente en cada ocurrencia del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con CO₂H, haloalquilo C₁-C₄, mono- y di-alquilamino C₁-C₄, o fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con 1 o 2 alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, ciano, halógeno, morfolino, piperidino, piperazino, y pirrolidino en el que cada residuo de morfolino, piperidino, piperazino y pirrolidino es no sustituido o sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxilo, o halógeno;

30

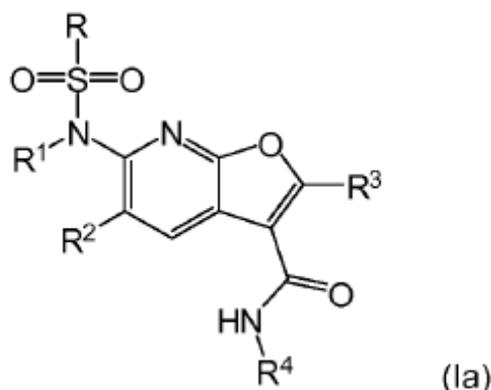
NR^{2D} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno o alquilo C₁-C₆ o $N(R^{2D})_2$, tomado en combinación, forma un heterociclo de cinco o seis miembros que tiene 0, 1, o 2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados de N o O y que es no sustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₄, oxo o hidroxilo;

35 R^3 es fenilo o piridilo, que se sustituye con 0, 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, y haloalcoxi C₁-C₆, y el fenilo o piridilo se sustituye adicionalmente con 0 o 1 grupos seleccionados de cicloalquilo C₃-C₆, bencilo, fenoxi, piridiloxi, fenilamino, y piridilamino, en el que cada bencilo, fenoxi, piridiloxi, fenilamino y piridilamino es para en el punto de adhesión del grupo R^3 para el anillo furilo y cada bencilo, fenoxi, piridiloxi, fenilamino y piridilamino es no sustituido o sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, ciano, fluoro, o cloro; y

40

R^4 es H o alquilo C₁-C₄.

En un aspecto, se proporcionan los compuestos de la fórmula (Ia):



o una sal del mismo, en el que

Rf es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, o fenilo;

5 R¹ es alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, o alcoxi C₁-C₆alquilo C₁-C₆, cada uno de los cuales se sustituye con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, CO₂H, C(O)N(R^{1D})₂, N(R^{1A})S(O)₂R^{1B}, N(R^{1A})C(O)R^{1B}, S(O)₂R^{1C}, S(O)R^{1C}, N(R^{1A})S(O)₂N(R^{1D})₂, N(R^{1A})C(O)N(R^{1D})₂, OC(O)N(R^{1D})₂, N(R^{1A})C(O)₂R^{1B}, C(O)R^{1B}, amino, mono- y di-alquilamino C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, fenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, y heterociclo, cuyo heterociclo es saturado o parcialmente insaturado, tiene uno o dos anillos y 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O o S, y en el que cada fenilo, fenoxi, heteroarilo, heteroariloxi y heterociclo es no sustituido o sustituido con uno a cuatro grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₄, CO₂H, C(O)₂alquilo C₁-C₄, oxo y halógeno, y en el que el sustituyente cicloalquilo opcionalmente se sustituye con un sustituyente CO₂H;

R^{1A} se selecciona independientemente en cada ocurrencia del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y alqueno C₂-C₆;

15 R^{1B} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de alquilo C₁-C₆ o fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₄, halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄, en el que R^{1A} y R^{1B} se pueden tomar juntos para formar un ciclo;

20 R^{1C} se selecciona independientemente en cada ocurrencia del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, mono- y di-alquilamino C₁-C₄, o fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con 1 o 2 alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, ciano, halógeno morfolino, piperadino, piperazino, y pirrolidino en el que cada residuo de morfolino, piperadino, piperazino y pirrolidino es no sustituido o sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxilo, o halógeno;

25 R^{1D} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno o alquilo C₁-C₆ o N(R^{1D})₂, tomado en combinación, forma un heterociclo de cinco o seis miembros que tiene 0, 1, o 2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados de N o O y que es no sustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₄, oxo o hidroxilo;

R² es halógeno, o

30 R² es hidrógeno, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₁₀, alcanilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, o alquino C₂-C₁₀ cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halógeno, ciano, C(O)NH₂, C(O)N(H)SO₂R^{2C}, S(O)₂R^{2C}, CO₂H, C(O)₂alquilo C₁-C₆, C(O)heterociclo, cuyo heterociclo es un azaciclo saturado que tiene 5 o 6 átomos del anillo y 0 o 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de N, O o S, cuyo heterociclo es no sustituido o sustituido con C(O)₂alquilo C₁-C₆ o C(O)NH₂; o

35 R¹ y R², tomados en combinación, forman un anillo heterocíclico que tiene entre 6 y 12 átomos del anillo, 0, 1, o 2 heteroátomos adicionales en el anillo que se seleccionan independientemente de N, O o S, y cuyo heterociclo se sustituye adicionalmente con 0, 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, oxo, OC(O)N(R^{2D})₂, C(O)N(R^{2D})₂, alquilo C₁-C₆, =CH₂, C(O)₂H, C(O)₂alquilo C₁-C₆, C(O)R^{2B}, N(R^{2A})C(O)R^{2B}, N(R^{2A})S(O)₂R^{2B}, S(O)₂R^{2C} y S(O)R^{2C};

40 R^{2A} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de alquilo C₁-C₆ y fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con metilo, metoxi, fluoro, o cloro;

R^{2B} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de alquilo C_1-C_6 o fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_4 , halógeno, alcoxi C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 o haloalcoxi C_1-C_4 , en el que R^{2A} y R^{2B} se pueden tomar juntos para formar un ciclo;

5 R^{2C} se selecciona independientemente en cada ocurrencia del grupo que consiste de alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido con CO_2H , haloalquilo C_1-C_4 , mono- y di-alquilamino C_1-C_4 , o fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con 1 o 2 alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , ciano, halógeno, morfolino, piperadino, piperazino, y pirrolidino en el que cada residuo de morfolino, piperadino, piperazino y pirrolidino es no sustituido o sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , hidroxilo, o halógeno;

10 NR^{2D} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 o $N(R^{2D})_2$, tomado en combinación, forma un heterociclo de cinco o seis miembros que tiene 0, 1, o 2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados de N o O y que es no sustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_4 , oxo o hidroxilo;

15 R^3 es fenilo o piridilo, que se sustituye con 0, 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_1-C_6 , halógeno, alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , y haloalcoxi C_1-C_6 , y el fenilo o piridilo se sustituye adicionalmente con 0 o 1 grupos seleccionados de cicloalquilo C_3-C_6 , bencilo, fenoxi, piridiloxi, fenilamino, y piridilamino, en el que cada bencilo, fenoxi, piridiloxi, fenilamino y piridilamino es para en el punto de adhesión del grupo R^3 para el anillo furilo y cada bencilo, fenoxi, piridiloxi, fenilamino y piridilamino es no sustituido o sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , ciano, fluoro, o cloro; y

20 R^4 es H o alquilo C_1-C_4 .

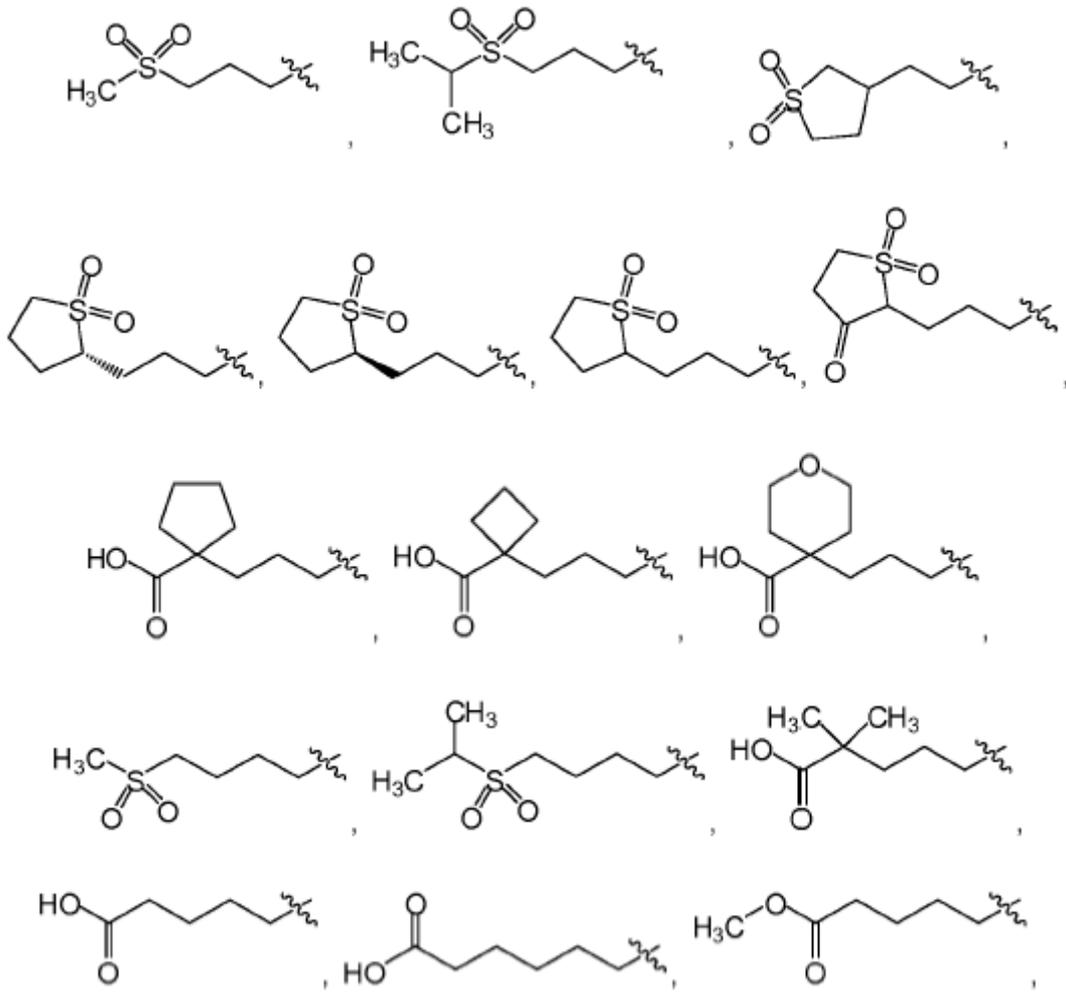
Ciertos compuestos de la fórmula (I) incluyen aquellos compuestos o sales de los mismos en los que R es metilo, CF_3 o etilo.

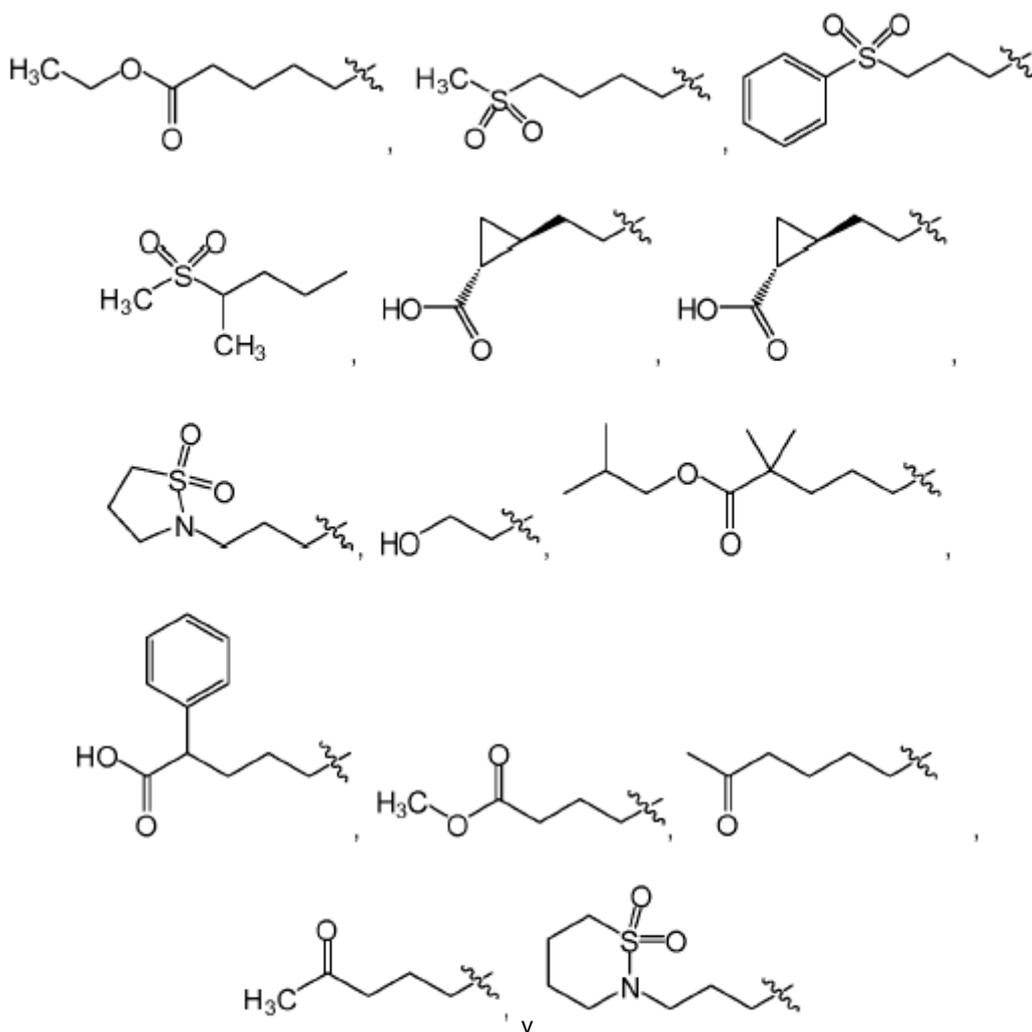
25 Ciertos otros compuestos de la fórmula (I) incluyen aquellos compuestos o sales de los mismos en los que R^1 es alquilo C_1-C_6 que se sustituye con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, CO_2H , $C(O)_2$ alquilo C_1-C_6 , $N(R^{1A})S(O)_2R^{1B}$, y $S(O)_2R^{1C}$;

30 R^{1A} se selecciona independientemente en cada ocurrencia del grupo que consiste de hidrógeno alquilo C_1-C_6 y alqueno C_2-C_6 ; R^{1B} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de alquilo C_1-C_6 o fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_4 , halógeno, o alcoxi C_1-C_4 ; en el que R^{1A} y R^{1B} se pueden tomar juntos para formar un ciclo; y

R^{1C} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de alquilo C_1-C_6 y fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con metilo, metoxi, fluoro, o cloro.

35 En ciertos otros compuestos de la fórmula (I), R^1 se selecciona de alquilo C_2-C_5 sustituido con CO_2H , CO_2CH_3 , $CO_2C_2H_5$, SO_2CH_3 , SO_2Et , SO_2 iC_3H_7 , S,S-dioxo-tetrahidrotienilo, S,S,4-trioxo-tetrahidrotienilo, S,S-dioxo-isotiazolidinilo, y ciclopropilo sustituido con ácido carboxílico. Ciertos ejemplos de R^1 sustituyentes de ejemplo incluyen, pero no se limitan a los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de:





5 Aún otros compuestos de la fórmula (I) incluyen compuestos y sales de los mismos en los que R^2 es ciclopropilo, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , o R^2 es (a) alquilo C_2-C_{10} sustituido con CO_2H , ciclopropilo sustituido con CO_2H , $S(O)_2$ alquilo C_1-C_4 o S,S -dioxo-tetrahidrotienilo; (b) R^2 es alquilo C_2-C_{10} sustituido con $C(O)$ -pirrolidinilo opcionalmente sustituido con $C(O)_2$ alquilo C_1-C_4 ; o (c) R^2 es alquilo C_2-C_{10} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo. Ciertos ejemplos de R^2 sustituyentes de ejemplo incluyen, pero no se limitan al grupo que consiste de: yodo, etilo, vinilo, ciclopropilo, y 5,6-dihidroxi-5,6-dimetil-heptilo.

10 Ciertos otros compuestos de la fórmula (I) incluyen aquellos compuestos o sales de los mismos en los que R^3 es fenilo sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de fluoro, cloro, metilo, o etilo o fenilo es para-sustituido con ciclopropilo, bencilo o fenoxi. Ciertos grupos R^3 de ejemplo incluyen para-fluorofenilo, para-clorofenilo, para-metilfenilo, para-etilfenilo, para-ciclopropilfenilo, para-bencilfenilo y para-fenoxifenilo.

Ciertos compuestos de la fórmula (I), aquí mencionados como compuestos de la fórmula (II), que incluyen sales de los mismos, comprenden aquellos compuestos de la fórmula (I) en los que:

15 R es metilo, CF_3 o etilo;

R^1 es alquilo C_1-C_6 que se sustituye con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halógeno, ciano, CO_2H , $C(O)_2$ alquilo C_1-C_6 , $N(R^{1A})S(O)_2R^{1B}$, y $S(O)_2R^{1C}$;

R^{1A} se selecciona independientemente en cada ocurrencia del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C_1-C_6 ;

20 R^{1B} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de alquilo C_1-C_6 o fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_4 , halógeno, o alcoxi C_1-C_4 ;

R^{1C} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de alquilo C₁-C₆ y fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con metilo, metoxi, fluoro, o cloro;

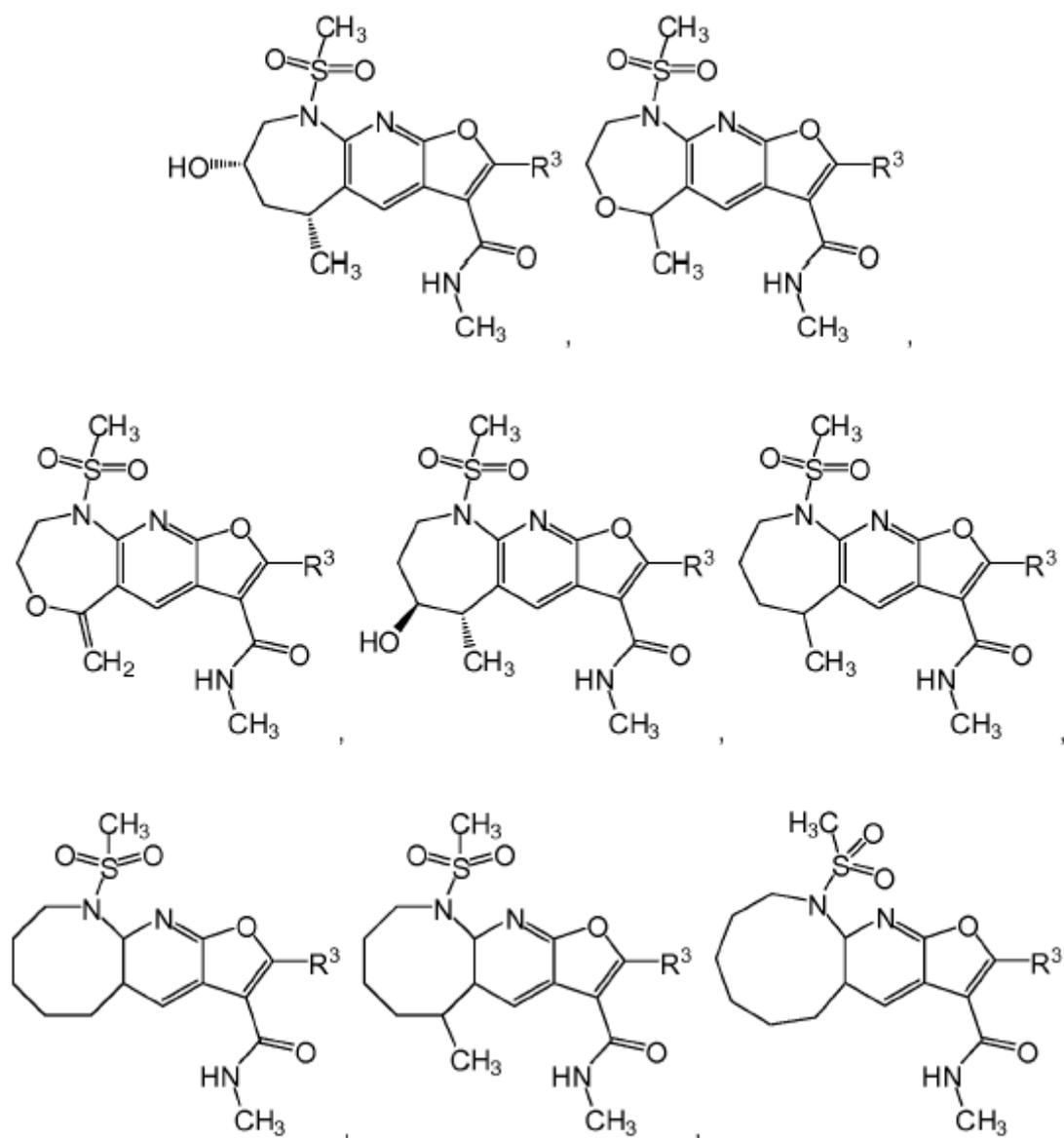
R² es ciclopropilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, o

5 R² es alquilo C₂-C₁₀ sustituido con S(O)₂alquilo C₁-C₄, C(O)-pirrolidinilo opcionalmente sustituido con C(O)₂alquilo C₁-C₄, o alquilo C₂-C₁₀ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; y

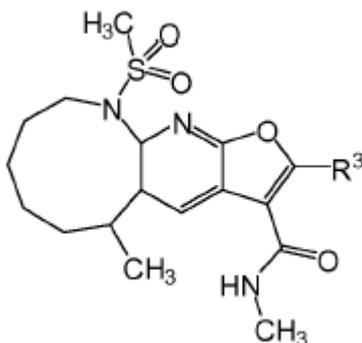
R³ es fenilo sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de fluoro, cloro, metilo, o fenoxi.

10 Ciertos compuestos de la fórmula (I), aquí mencionados como compuestos de la fórmula (III) incluyen aquellos compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos en los que R¹ y R², tomados en combinación forman un anillo heterocíclico que tiene entre 6 y 12 átomos del anillo, 0 o 1 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados de N y O, y cuyo heterociclo se sustituye adicionalmente con 0, 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, metilo, =CH₂ y C(O)₂alquilo C₁-C₄.

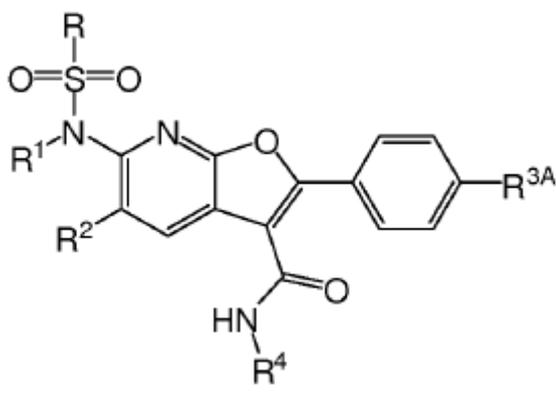
Ciertos compuestos de ejemplo de la fórmula (III) incluyen aquellos compuestos de las fórmulas:



y



Aún otros compuestos de la invención incluyen aquellos compuestos de la fórmula (IV) y sales de los mismos:



(IV)

R es metilo, CF₃ o etilo;

- 5 R¹ es alquilo C₁-C₆ que se sustituye con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, CO₂H, C(O)₂alquilo C₁-C₆, N(R^{1A})S(O)₂R^{1B}, y S(O)₂R^{1C};

R^{1A} se selecciona independientemente en cada ocurrencia del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C₁-C₆;

R^{1B} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de alquilo C₁-C₆ o fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₄, halógeno, o alcoxi C₁-C₄;

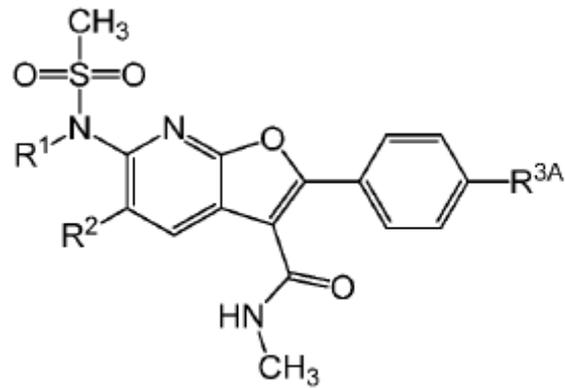
- 10 R^{1C} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de alquilo C₁-C₆ y fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con metilo, metoxi, fluoro, o cloro;

- 15 R² es ciclopropilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, o R² es alquilo C₂-C₁₀ sustituido con S(O)₂alquilo C₁-C₄, C(O)-pirrolidinilo opcionalmente sustituido con C(O)₂alquilo C₁-C₄, o alquilo C₂-C₁₀ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; o R¹ y R², tomados en combinación, forman un anillo heterocíclico que tiene entre 6 y 12 átomos del anillo, 0 o 1 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados de N y O, y cuyo heterociclo se sustituye adicionalmente con 0, 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, metilo, =CH₂ y C(O)₂alquilo C₁-C₄;

R^{3A} es fluoro, cloro, metilo, o fenoxi;

y R⁴ es metilo o etilo.

- 20 Ciertos compuestos preferidos de la fórmula I y la incluyen compuestos de la fórmula (V):



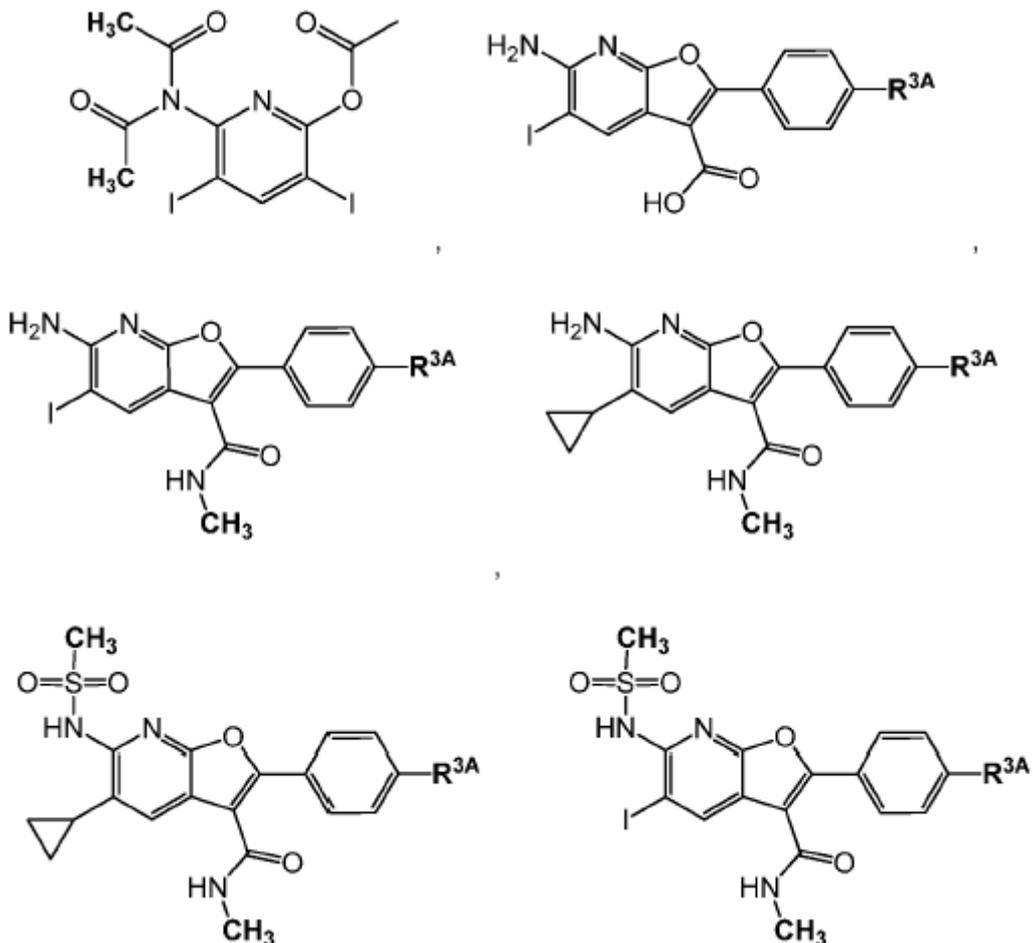
(V)

R¹ es alquilo C₃-C₁₀, alcoxi C₂-C₈alquilo C₂-C₄ o heterocicloalquilo C₁-C₆, cada uno de los cuales se sustituye con CO₂H y 0, 1 o 2 sustituyentes alcoxi C₁-C₄ adicionales, en los que el heterociclo es un anillo de 4 a 6 miembros que tiene 1 átomo de oxígeno en el anillo;

5 R² es ciclopropilo o etilo, y

R^{3A} es fluoro, cloro, alquilo C₁-C₃, bencilo o fenoxi.

En otro aspecto, se proporcionan intermedios sintéticos que son adecuados para uso en la preparación de compuestos de la fórmula I, Ia, II, III, IV y/o V. Los intermedios sintéticos se seleccionan del grupo que consiste de



10 y sales de los mismos, en el que R^{3A} es fluoro, cloro, metilo o etilo.

Como se utiliza aquí, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. También como se utiliza aquí, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar adherido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos de los compuestos. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles una de la otra. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen por lo menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares la una de la otra. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro se puede especificar la estereoquímica en cada carbono quiral ya sea por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levógira) en la cual rotan la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea de sodio D. Ciertos de los compuestos descritos aquí contienen uno o más centros asimétricos o ejes y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. Se entiende que la presente invención incluye todos estos isómeros posibles, que incluyen mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Se pueden preparar los (R)- y (S)- isómeros ópticamente activos utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolver utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede tener la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se pretenden incluir todas las formas tautoméricas.

Como se utiliza aquí, los términos "sal" o "sales" se refiere a una sal de adición de base o de adición de ácido de un compuesto de la invención. "Sales" incluyen, en particular, "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, que por lo general no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares de los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, camphorsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofillonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hippurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ácidos orgánicos de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Se pueden formar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primaria, secundaria, y terciaria, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, arginina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto original, una unidad estructural básica o ácida, por métodos químicos convencionales. Generalmente, se pueden preparar dichas sales por reacción de las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como, hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o al hacer reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Normalmente se llevan a cabo dichas reacciones en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, es deseable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea posible. Las listas de sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook

of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Cualquier fórmula dada aquí también está destinada a representar las formas no marcadas así como las formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se define aquí, por ejemplo aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos, tales como ^3H , ^{13}C , y ^{14}C . Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios de reacción cinética (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) que incluyen ensayos de distribución en tejidos de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y profármacos de los mismos en general se pueden preparar al llevar a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas adelante al sustituir un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente con deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento en la semivida in vivo o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se utiliza aquí significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denota deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de por lo menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), por lo menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), por lo menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), por lo menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), por lo menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), por lo menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), por lo menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), por lo menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), por lo menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o por lo menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Generalmente se pueden preparar compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones acompañantes utilizando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar el reactivo no marcado empleado anteriormente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el solvente de cristalización se puede sustituir isotópicamente, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, compuestos de fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos de formación de cocristales conocidos. Dichos procedimientos incluyen molienda, calefacción, cosublimación, cofusión, o poner en contacto los compuestos de solución de la fórmula (I) con los cocristales anteriores bajo condiciones de cristalización y aislar cocristales de este modo formados. Los formadores de cocrystal adecuados incluyen aquellos descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto la invención proporciona adicionalmente cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (I).

Como se utiliza aquí, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, y similares, y combinaciones de los mismos, como será conocido por aquellos expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Pharmaceutical Sciences de Remington, 18a Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Excepto en tanto que cualquier portador convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una actividad de enzima o proteína, o mejora de los síntomas, alivio de afecciones, ralentización o retardo de la progresión de la enfermedad, o prevención de una enfermedad, etc. En una

- realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para (1) por lo menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una afección o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por infección de HCV, o (ii) asociada con la infección por HCV; o (2) reducir o inhibir la replicación viral o carga viral del HCV. En otra
- 5 realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es efectiva para por lo menos parcialmente reducir o inhibir la actividad de NS5b; o por lo menos parcialmente reducir o inhibir la replicación del HCV.
- 10 Como se utiliza aquí, el término "sujeto" se refiere a un animal. Normalmente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En aún otras realizaciones, el sujeto es un humano.
- 15 Como se utiliza aquí, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma o trastorno o enfermedad dada, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.
- 20 Como se utiliza aquí, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, para mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o por lo menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar" "que trata" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar por lo menos un parámetro físico que incluye aquellos que no pueden ser discernibles por el paciente. En aún otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar la aparición o el desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.
- 25 Como se utiliza aquí, es un sujeto "en necesidad de" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en calidad de vida dicho tratamiento.
- 30 Como se utiliza aquí, el término "un", "una", "el" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural a menos que se indique aquí o se contradiga claramente por el contexto.
- 35 Todos los métodos descritos aquí se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario aquí o se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o del lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionado aquí sólo tiene por objeto iluminar mejor la invención y no plantear una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otra forma.
- 40 Cualquier átomo de carbono asimétrico (por ejemplo, carbono o similares) del compuesto(s) de la presente invención puede estar presente en racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo en la configuración (R)-, (S)- o (R, S). En ciertas realizaciones, cada átomo de carbono asimétrico tiene por lo menos 50% de exceso enantiomérico, por lo menos 60% de exceso enantiomérico, por lo menos 70% de exceso enantiomérico, por lo menos 80% de exceso enantiomérico, por lo menos 90% de exceso enantiomérico, por lo menos 95% de exceso enantiomérico, o por lo menos 99% de exceso enantiomérico en la configuración (R)- o (S)-. Los sustituyentes en átomos con enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en la forma cis-(Z)- o trans-(E).
- 45 De acuerdo con lo anterior, como se utiliza aquí un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (cis o trans), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.
- 50 Cualesquier mezclas resultantes de isómeros se pueden separar sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.
- Cualesquier racematos resultantes de productos finales o productos intermedios se pueden resolver en las antípodos ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activa, y liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, una unidad estructural básica por lo tanto se puede emplear para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos

racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

Los compuestos de la presente invención se obtienen ya sea en forma libre, como una sal del mismo.

5 Cuando un grupo básico y un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas de ión bipolar.

La presente invención también describe profármacos de los compuestos de la presente invención que se convierten in vivo a los compuestos de la presente invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que es modificado químicamente a través de la acción fisiológica in vivo, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de esta invención después de administración del profármaco a un sujeto. La idoneidad y técnicas implicadas en la elaboración y utilización de profármacos son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica. Los profármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecusores y profármacos portadores. Véase *The Practice of Medicinal Chemistry*, Cap. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). En general, los profármacos bioprecusores son compuestos, que son inactivos o que tienen una baja actividad en comparación con el compuesto de fármaco activo correspondiente, que contienen uno o más grupos de protección y se convierten en una forma activa por el metabolismo o solvolisis. La forma de fármaco activo y cualquiera de los productos metabólicos liberados deben tener aceptablemente baja toxicidad.

Los profármacos portadores son compuestos de fármacos que contienen una unidad estructural de transporte, por ejemplo, que mejora la absorción y/o suministro localizado a un sitio(s) de acción. De manera deseable para dicho profármaco portador, el enlace entre la unidad estructural de fármaco y la unidad estructural de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto de fármaco, y cualquier unidad estructural de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para los profármacos donde la unidad estructural de transporte se destina a mejorar la absorción, por lo general la liberación de la unidad estructural de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una unidad estructural que proporcione una liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otras unidades estructurales, tales como ciclodextrinas. Se pueden utilizar los profármacos portadores, por ejemplo, para mejorar una o más de las siguientes propiedades: aumento de lipofilia, aumento de la duración de los efectos farmacológicos, aumento de especificidad en sitio, disminución de la toxicidad y reacciones adversas, y/o mejora en la formulación de fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica no deseada). Por ejemplo, la lipofilia se puede incrementar mediante la esterificación de (a) grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipófilos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tiene por lo menos una unidad estructural lipófila), o (b) grupos de ácido carboxílico con alcoholes lipófilos (por ejemplo, un alcohol que tiene por lo menos una unidad estructural lipófila, por ejemplo, alcoholes alifáticos).

Profármacos de ejemplo son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados de S-acilo de tioles y derivados de O-acilo de alcoholes o fenoles, en los que el acilo tiene un significado como se define aquí. Los profármacos adecuados son a menudo derivados de éster farmacéuticamente aceptable convertibles por solvolisis bajo condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico original, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono- o di-sustituidos, tales como el ω -(amino, mono- o di- alquilamino inferior, carboxi, alcoxycarbonilo inferior)- ésteres de alquilo inferior, α -(alcanoiloxi inferior, alcoxycarbonilo inferior o di- alquilaminocarbonilo inferior)- ésteres de alquilo inferior, tales como éster de pivaloiloximetilo y similares utilizados convencionalmente en la técnica. Adicionalmente, las aminas se han enmascarado como derivados sustituidos con arilcarboniloximetilo que se dividen por esterasas in vivo liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Más aún, los fármacos que contienen un grupo ácido NH, tal como imidazol, imida, indol y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo se han enmascarado como ésteres y éteres. El documento EP 039,051 (Sloan and Little) divulga profármacos de ácido hidroxámico de base de Mannich, su preparación y uso.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, que incluyen sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos, o incluyen otros solventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con solventes farmacéuticamente aceptables (que incluyen agua); por lo tanto, se pretende que la invención abarque ambas formas solvatadas y no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (que incluye las sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas de solvente. Dichas moléculas de solvente son aquellas utilizadas habitualmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de solvente es agua.

55 Los compuestos de la presente invención, que incluyen sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden inherentemente o por diseño formar polimorfos.

- En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar en una
- 5 forma sólida (que incluyen, sin limitación cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios) o en una forma líquida (que incluye, sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes reguladores, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificadores y reguladores, etc.
- 10 Normalmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con
- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también
- 15 c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.
- Los comprimidos pueden ser recubiertos con película o con recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.
- 20 Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, microemulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como
- 25 carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes de unión, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos son sin recubrir o recubiertos mediante técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.
- 30 Las formulaciones de emulsión o microemulsión para uso oral también son adecuadas para la administración de compuestos de Fórmula I, Ia, II, III, IV, y/o V.
- Las emulsiones o microemulsiones pueden ofrecer una mayor facilidad de preparación debido a formación espontánea y estabilidad termodinámica. Mejoran el suministro del fármaco ya que pueden aumentar la carga de fármaco, mejorar la penetración, aumentar la tasa de disolución, aumentar la biodisponibilidad y reducir la
- 35 variabilidad inter e intra individual en la farmacocinética de los fármacos en comparación con los métodos tradicionales. Como se utiliza aquí, el término "biodisponibilidad", con referencia a una composición, significa que la composición proporciona una concentración máxima del fármaco en esa composición en un entorno de uso que es por lo menos 1.5 veces aquella de un control que comprende una cantidad equivalente del fármaco no disperso.
- Como se utiliza aquí, el término " emulsión autoemulsionante o microemulsión autoemulsionante preconcentrada" o "preconcentrado VER o SEME" significa una composición, o preconcentrado, que forma espontáneamente una emulsión o microemulsión, por ejemplo, una emulsión o/w o microemulsión, en un medio acuoso, en agua, por ejemplo, en la dilución de 1:1 a 1:300, o de 1:1 a 1:70, o de 1:1 a 1:10 o en los fluidos gastrointestinales después de aplicación oral.
- 50

Un preconcentrado de emulsión o de microemulsión comprende un componente lipófilo, un componente hidrófilo y un surfactante. El componente hidrófilo y el surfactante juntos en el sistema de administración de fármacos pueden comprender hasta 95% en peso de la composición del portador, por ejemplo, 80%.

5 Dentro del preconcentrado de SEE o SEME, las proporciones relativas del componente lipófilo, el componente hidrófilo y el agente surfactante se encuentran dentro de la región "emulsión o microemulsión" en un gráfico de trama de tres vías estándar. Dichos gráficos o diagramas de fase, se pueden generar de una manera convencional por un experto común en la técnica. Por ejemplo, como se describe en la Patente de Gran Bretaña No. 2,222,770.

10 Como se utiliza aquí, el término "suspensión" o "suspendido" significa una dispersión coloidal (mezcla) en la que una especie finamente dividida se combina con otra especie, con el primero siendo tan finamente dividido y mezclado que no se sedimenta rápidamente.

Como se utiliza aquí, el término "solidificar" significa hacer sólido o semisólido. "Semisólido" significa tener las cualidades y/o atributos tanto de los estados sólidos como líquido de la materia.

15 Como se utiliza aquí, el término "componente lipófilo" se refiere a una sustancia, material o ingrediente que es más compatible con aceite que con agua. Un material con propiedades lipófilas es insoluble o casi insoluble en agua, pero es fácilmente soluble en aceite u otros solventes no polares. El término "componente lipófilo" puede comprender una o más sustancias lipófilas que pueden ser naturales, sintéticas o parcialmente sintéticas. Múltiples componentes lipófilos constituyen la fase lipófila del preconcentrado de microemulsión y forman el aspecto de aceite, por ejemplo, en una microemulsión o/w. A temperatura ambiente (aproximadamente 25-27°C), el componente lipófilo y fase lipófila del preconcentrado de microemulsión puede ser sólido, semisólido o líquido. Por ejemplo, un
20 componente lipófilo sólido puede existir como una pasta, en forma granular, polvo u hojuela.

Ejemplos de componentes lipófilos sólidos, es decir, sólidos o semisólidos a temperatura ambiente, incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

25 1. mezclas de mono-, di- y triglicéridos, tales como cocoglicéridos hidrogenados [punto de fusión (pf) de aproximadamente 33.5°C a aproximadamente 37°C], comercialmente disponible como WITEPSOL H15 de Sasol Germany (Witten, Alemania);

30 2. ésteres, tales como estearato de propilenglicol (PG), comercialmente disponible como MONOSTEOL (punto de fusión de aproximadamente 33°C a aproximadamente 36°C) de Gattefossé Corp. (Paramus, NJ); laurato de propilenglicol (PG), disponible comercialmente como LAUROGLICOL FCC de Gattefossé Corp. (Paramus, NJ); monolaurato de propilenglicol (PG), disponible comercialmente como LAUROGLICOL 90 de Gattefossé Corp. (Paramus, NJ); dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, disponible comercialmente como CAPTEX 200 de Abitec Corp.; PEG-2 estearato, comercialmente disponible como HYDRINE (punto de fusión de aproximadamente 44.5°C a aproximadamente 48.5°C) de Gattefossé Corp.; palmitato de cetilo (punto de fusión de aproximadamente 50°C), comercialmente disponible como CUTINA CP de Cognis Corp. (Hoboken, NJ);

35 3. ésteres de ácidos grasos de glicerilo, tales como ésteres PEG-6 de aceite hidrogenado de palma/ palmiste (punto de fusión de aproximadamente 30.5° a aproximadamente 38°C), comercialmente disponible como LABRAFIL M2130 CS de Gattefossé Corp.;

4. alcoholes grasos, tales como alcohol miristílico (punto de fusión de aproximadamente 39°C), comercialmente disponible como LANETTE 14 de Cognis Corp.;

40 5. glicéridos poliglicosilados saturados, tales como lauroil macrogol glicéridos-32 (punto de fusión de aproximadamente 42-46°C), disponible comercialmente como GELUCIRE 44/14 de Gattefossé Corp. Aunque el GELUCIRE 44/14 es dispersable en agua, para la presente invención, el GELUCIRE 44/14 es un compuesto lipófilo sólido; y

6. succinato de α -tocoferol polietilenglicol (punto de fusión de aproximadamente 36°C), disponible comercialmente como vitamina E TPGS de Eastman Chemical Co. (Kingsport, TN).

45 Ejemplos de componentes lipófilos líquidos, es decir, líquido a temperatura ambiente incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

1. mezclas de mono-, di- y triglicéridos, tales como cadena media mono- y diglicéridos de caprilato/caparato de glicerilo, comercialmente disponible como CAPMUL MCM de Abitec Corp. (Columbus, OH);

2. ésteres, tales como PG monocaprilato, comercialmente disponible como CAPMUL PG-8 de Abitec Corp.;

3. aceites, tales como aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de semilla de algodón, aceite de soja, aceite de oliva y aceite mineral;

4. aceites esenciales, o cualquiera de una clase de aceites volátiles que dan a las plantas sus olores característicos, tales como aceite de menta verde, aceite de clavo, aceite de limón y aceite de menta;

5. fracciones o constituyentes de los aceites esenciales, tales como mentol, timol y carvacrol; y timol; y

6. aceites sintéticos, tales como triacetina, tributrina, butirato de etilo, ácido etil caprilateoleico, oleato de etilo, miristato de isopropilo y caprilato de etilo.

El componente lipófilo puede comprender de aproximadamente 5% a aproximadamente 85% en peso de la composición del portador, por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 85%, por ejemplo, de aproximadamente 15% a aproximadamente 60%, por ejemplo, de aproximadamente 20% a aproximadamente 40%.

Como se utiliza aquí, el "componente hidrófilo" comprende un componente hidrófilo y/o agua. Un componente hidrófilo sólido se agrega en el preconcentrado de microemulsión con el fin de hacer o ayudar a hacer el preconcentrado de microemulsión un sólido o semisólido a temperatura ambiente. Ejemplos de componentes hidrófilos que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol (PEG), derivados de PEG, óxido de polietileno (PEO), y dióxido de silicio (SiO₂).

Un ejemplo de un componente hidrófilo que se puede utilizar en la presente invención es polietilenglicol (PEG). El polietilenglicol (PEG) es el polímero de óxido de etileno que se adapta generalmente a la fórmula H(OCH₂CH₂)_nOH en el que n representa el peso molecular promedio del polímero. Los tipos de PEG útiles en la presente invención se pueden clasificar por su estado de la materia, es decir, si existe la sustancia en una forma sólida o líquida a temperatura ambiente y presión. Como se utiliza aquí, "PEG sólido" se refiere a PEG que tiene un peso molecular tal que la sustancia está en un estado sólido a temperatura ambiente y presión. Por ejemplo, el PEG tiene un peso molecular que varía entre 1.000 y 10.000 es un PEG sólido. Particularmente los PEG sólidos útiles son aquellos que tienen un peso molecular entre 1.450 y 8.000. Especialmente útiles como un PEG sólido son PEG 1.450, PEG 3350, PEG 4000, PEG 8000, derivados de los mismos y mezclas de los mismos. Los PEG de diversos pesos moleculares están comercialmente disponibles como la serie de CARBOWAX SENTRY de Dow Chemicals (Danbury, CT). Más aún, los PEG sólidos tienen una estructura cristalina, o una matriz polimérica, que es un atributo particularmente útil en la presente invención.

Otro componente hidrófilo que se puede utilizar en la presente invención es un derivado de PEG. Los derivados de PEG útiles como un componente hidrófilo en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, copolímeros de bloque, tales como diferentes poloxámeros disponibles comercialmente de BASF Corp. (Mt. Olive, NJ) y vitamina E TPGS.

En una realización de ejemplo de la presente invención, hasta 80% del portador (cuando se licua), por ejemplo, que comprende la forma de sal del fármaco, el componente lipófilo y el surfactante, se pueden incorporar en el componente hidrófilo sin perturbar la estructura cristalina del componente hidrófilo.

En otra realización de ejemplo, el componente hidrófilo del portador consiste de un único componente hidrófilo, por ejemplo, un sólido PEG, por ejemplo, PEG 1450, PEG 3350, PEG 4000 y PEG 8000. En esta realización de ejemplo, la fase hidrófila del componente de microemulsión consiste de una sola sustancia hidrófila. Por ejemplo, si el portador comprende PEG 3350, el portador no contendría otras sustancias hidrófilas, por ejemplo, alcoholes inferiores (alquilo inferior que es C₁-C₄), tales como etanol; o agua. Las sustancias que tienen afinidad para la fase lipófila y la fase hidrófila, tales como surfactantes no se considerarían una sustancia hidrófila para esta realización de ejemplo. Por lo tanto, el portador puede contener un agente surfactante además de solo el componente hidrófilo.

En aún otra realización alternativa de ejemplo, el componente hidrófilo del soporte consiste en una mezcla de PEG sólidos. Por ejemplo, el componente hidrófilo comprende PEG 1450, PEG 3350, PEG 4000, PEG 8000, derivados de los mismos y cualesquiera combinaciones y mezclas de los mismos.

Aún otro componente hidrófilo que se puede utilizar en la presente invención es el óxido de polietileno (PEO). El óxido de polietileno (PEO) que es un homopolímero no iónico de óxido de etileno, representado por la fórmula (CH₂CH₂O)_n, en el que n representa el número promedio de grupos oxietileno. Los diversos grados de PEO están comercialmente disponibles como POLYOX de Dow Chemicals. A temperatura ambiente y presión, el PEO existe en un estado sólido. El PEO, por ejemplo, tiene un peso molecular que varía de aproximadamente 100.000 a 7.000.000.

Aún otro componente hidrófilo que se puede utilizar en la presente invención es dióxido de silicio (SiO₂), que está disponible comercialmente como AEROSIL de Evonik Industries. El componente hidrófilo en la presente invención puede comprender PEG, PEO, SiO₂ y cualquier combinación de los anteriores.

El componente hidrófilo puede comprender de aproximadamente 15% a aproximadamente 90% en peso del portador, por ejemplo, de aproximadamente 20% a aproximadamente 70%, por ejemplo, de aproximadamente 30% a aproximadamente 50%.

5 En la presente invención, el portador también comprende uno o más surfactantes, es decir, una mezcla de surfactantes; o agentes de superficie activa, que reducen la tensión interfacial. El surfactante se puede agregar a cualquiera de la fase hidrófila o lipófila del portador. El surfactante es, por ejemplo, no iónico, iónico o anfótero. Los surfactantes pueden ser mezclas complejas que contienen productos secundarios o productos de partida sin reaccionar implicados en la preparación de los mismos, por ejemplo, surfactantes hechos por polioxi-etilación pueden contener otro producto secundario, por ejemplo, PEG. El surfactante o surfactantes pueden tener cualquier HLB que es útil en las técnicas farmacéuticas. Por ejemplo, el surfactante tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) que tiene 10 un valor promedio de HLB de 8 a 17, por ejemplo, 10-17. Los ejemplos de tipos de surfactantes incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos; sulfonatos de alquilo; ácidos grasos de polioxi-etileno; derivados de sorbitán; ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxi-etileno; lecitina; fosfolípidos; mono, di y triglicéridos; y mezclas de los mismos.

Ejemplos de dichos surfactantes incluyen, pero no se limitan a,

15 1. productos de reacción de un aceite de ricino natural o hidrogenado y óxido de etileno. El aceite de ricino natural o hidrogenado se puede hacer reaccionar con óxido de etileno en una relación molar de aproximadamente 1:35 a aproximadamente 1:60, con eliminación opcional del componente de PEG de los productos. Varios de dichos surfactantes están comercialmente disponibles, por ejemplo, la serie CREMOPHOR de BASF Corp. (Mt. Olive, NJ), tales como Cremophor RH 40, que es aceite de ricino hidrogenado PEG-40 que tiene un valor de saponificación de 20 aproximadamente 50 a 60, un índice de acidez menor de aproximadamente uno, un contenido de agua, es decir, Fischer, menor de aproximadamente 2%, un n_D^{60} de aproximadamente 1.453 a 1,457 y un HLB de aproximadamente 14-16;

25 2. ésteres de ácidos grasos de polioxi-etileno que incluyen ésteres de ácido esteárico de polioxi-etileno, tales como la serie MYRJ de Uniqema (New Castle, DE), por ejemplo, MYRJ 53 que tiene un punto de fusión de aproximadamente 47°C. Los compuestos particulares de la serie MYRJ son, por ejemplo, MYRJ 53 que tiene un punto de fusión de aproximadamente 47°C y PEG-40-estearato disponible como MYRJ 52;

3. derivados de sorbitán que incluyen la serie TWEEN de Uniqema (New Castle, DE), por ejemplo, TWEEN 20, TWEEN 40, TWEEN 60 y TWEEN 80;

30 4. copolímeros de polioxi-etileno-polioxi-propileno y copolímeros de bloque o poloxámeros, por ejemplo, SYNPERONIC PE/F 87/108/127L44 de Uniqema y PLURONIC (Lutrol F127) de BASF;

35 5. éteres de polioxi-etileno alquilo, por ejemplo, tales como éteres de polioxi-etilenglicol de alcoholes C_{12} - C_{18} , por ejemplo, éter de polioxil 2-, 10- o 20-cetílico o éter de polioxil 23-laurilo, o éter de polioxil 20-oleil, o éter de polioxil 2-, 10-, 20- o 100-estearilo, que se conocen y están disponibles comercialmente como la serie BRIJ de Uniqema. Productos particularmente útiles de la serie BRIJ son BRIJ 58; BRIJ 76; BRIJ 78; BRIJ 35, es decir, éter de polioxil 23 laurilo; BRIJ 96; y BRIJ 98, es decir, éter de polioxil 20 oleilo. Estos productos tienen un punto de fusión entre aproximadamente 32°C a aproximadamente 43°C;

6. ésteres de ácido succínico de tocoferilo PEG solubles en agua disponibles de Eastman Chemical Co. (Kingsport, TN) con un punto de fusión de aproximadamente 36°C;

40 7. éteres de esteroil PEG que tienen, por ejemplo, de 5 a 35 unidades $[CH_2-CH_2-O]$, por ejemplo, 20 a 30 unidades, por ejemplo, SOLULAN C24 (Cholet-24 y Cetheth-24) de Chemron (Paso Robles, CA);

8. ésteres de ácidos grasos de poliglicerol, por ejemplo, que tienen un rango de unidades de glicerol de 4 a 10, o 4, 6 o 10 unidades de glicerol. Por ejemplo, particularmente adecuados son deca-/hexa-/tetra-monoestearato de glicerilo, por ejemplo, DECAGLYN, HEXAGLYN y TETRAGLYN de Nikko Chemicals (Tokio, Japón); y

45 9. éter o éster de alquilenol poliol, por ejemplo, glicéridos de lauroil macrogol-32 y/o glicéridos de estearoil macrogol-32 que son GELUCIRE 44/14 y GELUCIRE 50/13 respectivamente.

El surfactante o mezcla de surfactantes puede comprender de aproximadamente 1-90% en peso del portador, por ejemplo, de 5-85% en peso del portador, por ejemplo, de 10-80% en peso del portador, por ejemplo, de 20-60% en peso del portador, por ejemplo, de 35-55% en peso del portador.

50 En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica puede incluir excipientes adicionales opcionales encontrados comúnmente en las composiciones farmacéuticas. Ejemplos de dichos excipientes incluyen, pero no se limitan a, cosurfactantes, antioxidantes, agentes antimicrobianos, rellenos, acidificantes, inhibidores de

enzimas, estabilizadores, disgregantes, aglutinantes, conservantes, saborizantes, edulcorantes y otros componentes como se describe en Handbook de Pharmaceutical Excipients, Rowe et al., Eds., 4th Edition, Pharmaceutical Press (2003).

5 Un "cosurfactante", como se utiliza aquí, es un agente surfactante que actúa, además del surfactante al reducir adicionalmente la energía interfacial pero que no puede formar agregados micelares por sí mismo. Los cosurfactantes pueden ser, por ejemplo, hidrófilos o lipófilos. Los ejemplos de un agente cosurfactante incluyen, pero no se limitan a, alcohol cetílico y alcohol estearílico.

Ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico y sus derivados, tocoferol y sus derivados, butilo y butilo anisol hidroxilo tolueno hidroxilo. La vitamina E como α -tocoferol es particularmente útil.

10 Ejemplos de rellenos incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina, dióxido de silicio, almidón y sus derivados, lactosa, fosfato de dicalcio, manitol.

Ejemplos de agentes acidificantes incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido fosfórico, ácido cáprico, ácido oleico y ácido glutámico.

15 Ejemplos de disgregantes incluyen, pero no se limitan a, ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, crospovidona, goma guar, silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polacrilina de potasio, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, almidón glicolato de sodio y almidón.

Ejemplos de aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y acacia.

20 Estos excipientes adicionales opcionales pueden comprender de aproximadamente 0.05 a 50% en peso de la composición farmacéutica total. Los antioxidantes, agentes antimicrobianos, inhibidores de enzima, estabilizadores o conservantes normalmente proporcionan hasta aproximadamente 0.05 a 1% en peso de la composición farmacéutica total. Los edulcorantes o agentes aromatizantes normalmente proporcionan hasta aproximadamente 2.5% o 5% en peso de la composición farmacéutica total.

25 En un aspecto adicional de la presente invención, un proceso para preparar una composición farmacéutica autoemulsionante que contiene ácido libre, base libre o forma de sal de una sustancia de fármaco, comprende las etapas de poner dicha sustancia de fármaco y un preconcentrado de emulsión o microemulsión que comprende un componente lipófilo, un surfactante y un componente hidrófilo en mezclas suspendidas.

30 El preconcentrado de emulsión o microemulsión autoemulsionante se puede preparar por separado antes de mezcla con el fármaco. Alternativamente, dos o más de los componentes del portador se pueden mezclar juntos con la sustancia de fármaco.

35 El preconcentrado de emulsión o microemulsión preferiblemente espontáneamente o sustancialmente espontáneamente forma una emulsión o/w, por ejemplo, microemulsión, cuando se diluye con un medio acuoso, tal como agua, a una dilución de 1:1 a 1:300, por ejemplo, 1:1 a 1:70, especialmente 1:10 a 1:70, más especialmente, por ejemplo, 1:10, o en los fluidos gastrointestinales de un paciente después de administración oral.

En un aspecto adicional de la presente invención, la invención proporciona un proceso para la preparación de una emulsión o microemulsión autoemulsionante que contiene el ácido libre, base libre o forma de sal de una sustancia de fármaco, cuyo proceso comprende las siguientes etapas:

40 (a) mezclar el ácido libre, base libre o forma de sal de una sustancia de fármaco y un preconcentrado de SEE o SEME que comprende un componente lipófilo, un surfactante y un componente hidrófilo para formar una composición farmacéutica autoemulsionante; y

(b) diluir la composición farmacéutica autoemulsionante en un medio acuoso para formar una microemulsión.

45 En un aspecto adicional de la presente invención, la invención proporciona un proceso para fabricar un sistema de administración de fármacos en emulsión o microemulsión autoemulsionante que contiene el ácido libre, base libre o forma de sal de una sustancia de fármaco. El proceso comprende las etapas de mezclar una sustancia de fármaco en el ácido libre, base libre o forma de sal con un aceite, surfactante, polímero y excipientes adicionales opcionales en un recipiente adecuado; granular o extrudir por fundido de esta mezcla a una temperatura adecuada; moler esta mezcla y colocarla en una cápsula o comprimido u otra forma de dosificación de administración oral.

La proporción relativa del componente(s) lipófilo, el surfactante(s) y el componente(s) hidrófilo debe estar dentro de la región "emulsión o microemulsión" en un gráfico de trama de tres vías estándar. Por tanto, las composiciones tendrán alta estabilidad que serán capaces, en adición a un medio acuoso, de proporcionar emulsiones o microemulsiones, por ejemplo, que tienen un tamaño promedio de partícula de menos de 300 nm, especialmente de menos de 200 nm. La sustancia de fármaco ya sea se puede disolver o suspender en la emulsión o microemulsión. La emulsión o microemulsión formada se pueden administrar por vía enteral, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de una solución bebible. Cuando la composición de la invención es un preconcentrado de emulsión o microemulsión, se puede utilizar una dosis unitaria del preconcentrado de emulsión o microemulsión para llenar las cubiertas de cápsulas administrables por vía oral. Las cubiertas de cápsulas pueden ser cubiertas de cápsulas blandas o duras, por ejemplo, elaboradas de gelatina o hidroxilpropilmetil celulosa. Cuando las cubiertas de las cápsulas hacen contacto o se sumergen en un medio acuoso, las cubiertas se disuelven o desintegran liberando su contenido en el medio acuoso, lo que permite formar la microemulsión.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios ventajosamente se preparan de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión y/o reguladores osmóticos. Adicionalmente, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezclado, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1 a 75%, o contienen alrededor de 1 a 50%, del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un portador adecuado. Los portadores adecuados para administración transdérmica incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del anfitrión. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para suministrar el compuesto de la piel del anfitrión a una velocidad controlada y predeterminada durante un prolongado período de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para suministro por aerosol o similares. Dichos sistemas de suministro tópico en particular, serán apropiados para aplicación dérmica, por ejemplo, para tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles y similares. Ellos son de esta manera particularmente adecuados para uso en formulaciones tópicas, que incluyen cosméticas, bien conocidas en la técnica. Dichas pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes potenciadores de tonicidad, reguladores y conservantes.

Como se utiliza aquí una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se pueden suministrar convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componentes mezclados, por ejemplo, con fosfolípidos) desde un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización en aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado.

La presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contienen baja humedad y condiciones baja infiltración o de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantiene su naturaleza anhidra. De acuerdo con lo anterior, las composiciones anhidras se empaquetan utilizando materiales conocidos para prevenir exposición al agua de tal manera que puedan ser incluidas en los equipos de formulación adecuados. Ejemplos de empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, frascos), paquetes de ampollas y paquetes de tiras.

La invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la que se descompondrá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Dichos agentes, que se denominan aquí como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, reguladores de pH, o reguladores de sal, etc.

Los compuestos de fórmula I en forma libre o en forma de sal, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo propiedades inhibitorias de NS5b, por ejemplo, como se indica en pruebas *in vitro* e *in vivo* como se proporciona en las siguientes secciones y por lo tanto están indicadas para terapia.

En una realización, la invención proporciona un método de tratamiento de un trastorno asociado con HCV que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención, de tal manera que se trata el trastorno asociado con HCV.

5 En otra realización, la invención proporciona un método para tratar una infección de HIV que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

En aún otra realización, la invención proporciona un método para tratar, inhibir o prevenir la actividad de HCV en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. En una realización, los compuestos de la invención inhiben la actividad de la proteasa NS2, la proteasa NS3, la helicasa NS3, la proteína NS5a y/o la polimerasa NS5b. En otra realización, se interrumpe la interacción entre la proteasa NS3 y el cofactor NS4A. En todavía otra realización, los compuestos de la invención previenen o alteran la ruptura de una o más de las uniones NS4A-NS4B, NS4B-NS5A y NS5A-NS5B del HCV. En otra realización, la invención proporciona un método para inhibir la actividad de una serina proteasa, que comprende la etapa de poner en contacto dicha serina proteasa con un compuesto de la invención. En otra realización, En otra realización, la invención proporciona un método para tratar, inhibir o prevenir la actividad de HCV en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, en el que el compuesto interactúa con cualquier objetivo en el ciclo de vida del HCV. En una realización, el objetivo del ciclo de vida del HCV se selecciona del grupo que consiste en proteasa NS2, proteasa NS3, helicasa NS3, proteína NS5a y polimerasa NS5b.

10

15

20 En otra realización, la invención proporciona un método para reducir la carga de ARN de HCV en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

En otra realización, los compuestos de la invención exhiben actividad de proteasa del HCV. En una realización, los compuestos son un inhibidor de la proteasa NS3-4A del HCV.

25 En otra realización, la invención proporciona un método para tratar un trastorno asociado con HCV en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, y un portador farmacéuticamente aceptable, de tal manera que se trata el trastorno asociado con HCV.

30 En aún otra realización, la invención proporciona un método para tratar un trastorno asociado con HCV que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, en combinación con una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto que modula HCV adicional, tal como el interferón o interferón derivatizado, o un inhibidor de monooxigenasa citocromo P450, de tal manera que se trata el trastorno asociado con HCV. En una realización, el compuesto que modula HCV adicional se selecciona del grupo que consiste en NIM811, ITMN191, MK-7009, TMC 435350, Sch 503034 y VX-950.

35 En otra realización, la invención proporciona un método para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C en una célula, que comprende poner en contacto dicha célula con un compuesto de la invención.

En todavía otra realización, la invención proporciona un tratamiento de trastorno asociado con HCV empacado, que comprende un compuesto que modula HCV de la invención, empacado con instrucciones para el uso de una cantidad efectiva del compuesto que modula HCV para tratar un trastorno asociado con HCV.

40 En ciertas realizaciones, el trastorno asociado con HCV se selecciona del grupo que consiste de infección de HCV, cirrosis hepática, enfermedad hepática crónica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinaemia, linfoma de no Hodgkin, fibrosis hepática y una respuesta inmunitaria intracelular innata suprimida.

45 En otra realización, la invención proporciona un método para tratar infección de HCV, cirrosis hepática, enfermedad hepática crónica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinaemia, linfoma de no Hodgkin, fibrosis hepática y/o una respuesta inmunitaria intracelular innata suprimida en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

En una realización, el HCV que se va a tratar se selecciona de cualquier genotipo del HCV. En otra realización, el HCV se selecciona del HCV de genotipo 1, 2 y/o 3.

50 La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede estar en dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de ingrediente activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0.5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un

5 compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de las mismas, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, edad y estado individual, el trastorno o enfermedad o la gravedad de los mismos que se va a tratar. Un médico, clínico o veterinario de experiencia normal puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

10 Las propiedades de dosificación anteriormente citadas son demostrables en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea por vía enteral, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede variar entre aproximadamente concentraciones de 10^{-3} molares y 10^{-9} molares. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

15 Se puede evaluar la actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención por métodos *in vitro* e *in vivo* proporcionados infra.

El compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea simultáneamente con, o antes o después de, uno o más de otros agentes terapéuticos. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente ruta de administración o juntos en la misma composición farmacéutica como los otros agentes.

20 En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) y por lo menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una infección viral o enfermedad asociada con la infección viral o afección mediada por virus de la hepatitis C. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) y el otro agente terapéutico (s) juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de fórmula (I) y el otro agente terapéutico en forma separada, por ejemplo en forma de un equipo.

25 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y otro agente terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

30 En una realización, la invención proporciona un equipo que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, por lo menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I). En una realización, el equipo comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tal como un recipiente, botella dividida o paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de dicho equipo es un empaque blister, que normalmente se utiliza para el empaque de comprimidos, cápsulas y similares.

35 El equipo de la invención se puede utilizar para la administración de diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el equipo de la invención comprende normalmente instrucciones para administración.

40 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden fabricar y/o formular por los mismos o diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro terapéutico se pueden reunir en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación para los médicos (por ejemplo, en el caso de un equipo que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por el médico por sí mismo (o bajo la dirección del médico) médico poco antes de administración; (iii) por el propio paciente, por ejemplo, durante administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

45 De acuerdo con lo anterior, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad o afección provocada por o asociada con la infección por HCV, en el que el medicamento se prepara para administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o afección provocada por o asociada con la infección por HCV, en el que el medicamento se administra con un compuesto de fórmula (I).

50 La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para uso en un método para tratar una enfermedad o afección provocada por o asociada con infección de HCV, en la que el compuesto de la fórmula (I) se prepara para administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para uso en un método para tratar una enfermedad o afección provocada por o asociada con infección de HCV, en la que el otro

agente terapéutico se prepara para administración con un compuesto de la fórmula (I). La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para uso en un método para tratar una enfermedad o afección provocada por o asociada con infección de HCV, en la que el compuesto de la fórmula (I) se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para uso en un método para tratar una enfermedad o afección provocada por o asociada con infección de HCV, en la que el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de la fórmula (I).

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para tratar una enfermedad o afección provocada por o asociada con infección de HCV, en la que el paciente se ha tratado previamente (por ejemplo dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o afección provocada por o asociada con infección de HCV, en la que el paciente se ha tratado previamente (por ejemplo dentro de 24 horas) con un compuesto de la fórmula (I).

En una realización, el otro agente terapéutico se selecciona de segundos agentes terapéuticos que son activos contra los virus y, en particular, contra el HCV. El compuesto y el agente se pueden administrar en una sola o formulaciones separadas. Los agentes activos contra HCV incluyen, pero no se limitan a, interferón- α , interferón- α pegilado (peginterferón- α), albinterferón- α 2b (albIFN, Novartis/Human Genome Science), PEGInterferón lambda (BMS/ZymoGenetics), ribavirina, levovirina, viraamidina, una combinación de interferón- α y ribavirina, una combinación de peginterferón- α y ribavirina, una combinación de albIFN y ribavirina, una combinación de interferón- α y levovirina, una combinación de peginterferón- α y levovirina, y una combinación de albIFN y levovirina. El interferón- α incluye, pero no se limita a, interferón α 2A recombinante (tal como interferón ROFERON disponible de Hoffman-LaRoche, Nutley, NJ), interferón- α 2b (tal como interferón Intron-A disponible de Schering Corp., Kenilworth, New Jersey, EE.UU.), un interferón de consenso, y un producto de interferón- α purificado. El interferón- α pegilado incluye, pero no se limita a, PEG-IFN α 2a (tal como Pegsys disponible de Hoffman-LaRoche, Nutley, NJ), PEG IFN- α 2b (tal como PegIntron disponible de Schering Corp., Kenilworth, New Jersey, EE.UU.). Para una discusión de la ribavirina y su actividad contra el HCV, véase J.O. Saunders and S.A. Raybuck, "Inosine Monophosphate Dehydrogenase: Consideration de Structure, Kinetics and Therapeutic Potential," Ann. Rep. Med. Chem., 35:201-210 (2000).

Los agentes activos contra el virus de hepatitis C también incluyen agentes que inhiben la proteasa NS2 o proteasas NS3, polimerasa NS5B de HCV, proteína NS5A de HCV, helicasa NS3 de HCV, proteína NS4B de HCV, proteína p7 de HCV, proteína NS4A de HCV, IRES de HCV y traducción de proteínas, entrada del HCV, ensamble de HCV, salida de HCV, e inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, ciclofilinas u otros factores del anfitrión que son necesarios para la replicación del HCV. Otros compuestos incluyen aquellos descritos en los documentos WO 2004/014313 y WO 2004/014852 y en las referencias citadas en los mismos.

Agentes antivirales específicos incluyen BI-201335 (Boehringer Ingelheim), telaprevir (Vertex), VX-813 (Vertex), VX-500 (Vertex), boceprevir (Schering-Plough), Sch 900518 (Schering-Plough), ITMN-191/R7227 (Intermune/Roche), ITMN- 5489 (Intermune), MK-7009 (Merck), TMC₄35 (Tibotec), BMS-650032 (Bristol-Myers-Squibb), PHX1766 (Phenomix), GS-9256 (Gilead), VCH-916 (Vertex), VCH-759 (Vertex), VCH-222/VX-222 (Vertex), ABT-333 (Abbott), ANA-598 (Anadys), PF-868,554 (Pfizer), MK-3281 (Merck), PSI-7851 (Pharmasset), R7128 (Pharmasset/Roche), R1626 (Roche), GS9190 (Gilead), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), JTK-652 (Japan Tobacco Inc.), IDX375 (Idenix), Valopicitabina/ NM283 (Idenix), IDX-184 (Idenix), AZD2836/A-831 (Arrow/AstraZeneca), AZD7295/A-689 (Arrow/AstraZeneca), BMS-790052 (Bristol-Myers-Squibb), PPI-461 (Presidio), EDP-239 (Enanta), Ceplene (Maxim Pharmaceuticals), Civacir (Nabi Biopharmaceuticals Inc, VX-497 (Vertex Pharmaceuticals Inc.), XTL-002 (XTL Biopharmaceuticals), isatoribina y sus profármacos ANA971, ANA975 y ANA773 (Anadys), NIM811 (Novartis), DEBIO-025 (DebioPharm/Novartis), SCY- 635 (Scynexis), y nitazoxanida (Romark), IDN-6556 (Idun Pharmaceuticals), IP-501 (Indevus Pharmaceuticals), ISIS 14803 (ISIS Pharmaceuticals Inc.),

En algunas realizaciones, las composiciones y métodos de la presente invención contienen un compuesto de la invención e interferón. En algunos aspectos, el interferón se selecciona del grupo que consiste de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A, e interferón tau linfoblastoide.

En otras realizaciones las composiciones y métodos de la presente invención contienen un compuesto de la invención y un compuesto que tiene actividad anti-HCV se selecciona del grupo que consiste en interleuquina 2, interleuquina 6, interleuquina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de un ayudante tipo 1 de respuesta de células T, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiquimod, ribavirina, un inhibidor de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina, y rimantadina.

En aún otras realizaciones, el compuesto que tiene actividad anti-HCV es ribavirina, levovirina, viraamidina, timosina alfa-1, un inhibidor de proteasa serina NS3, e inhibidor de inosina monofosfato deshidrogenasa, interferón-alfa, o interferón alfa pegilado solo o en combinación con ribavirina o viraamidina.

En otras realizaciones, el compuesto que tiene actividad anti-HCV es dicho agente activo contra el HCV que es interferón alfa o interferón alfa pegilado solo o en combinación con ribavirina o viraamidina.

Métodos sintéticos generales

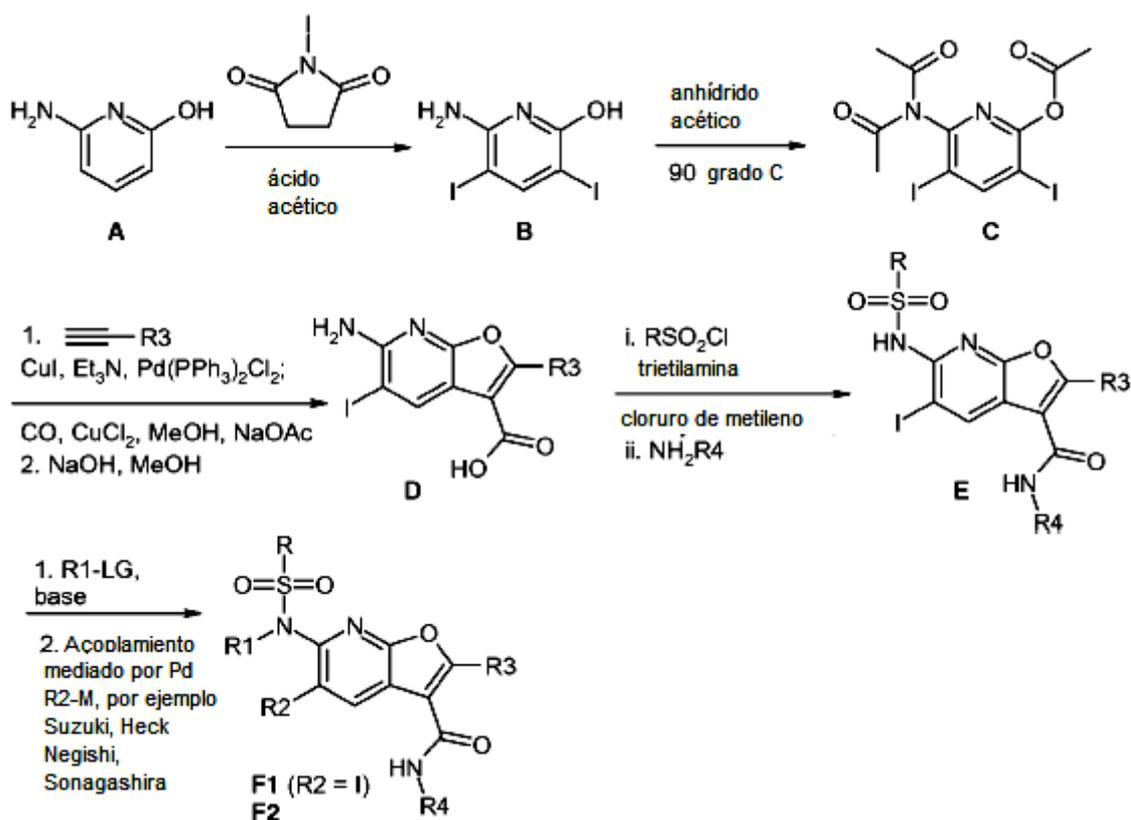
Los compuestos divulgados aquí se pueden preparar siguiendo los procedimientos generales y ejemplos que se exponen a continuación. Se apreciará que, cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), otras condiciones del proceso también se pueden utilizar a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes particulares utilizados, pero dichas condiciones se pueden determinar por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Adicionalmente, como será evidente para aquellos expertos en la técnica, los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. Los grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales, así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores se describen en T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999, y las referencias citadas allí.

Si los compuestos de esta invención contienen uno o más centros quirales, dichos compuestos se pueden preparar o aislar como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas con estereoisómeros. Todos dichos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique lo contrario. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) se pueden preparar utilizando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, las mezclas racémicas de dichos compuestos se pueden separar utilizando, por ejemplo, cromatografía de columna quiral, agentes de resolución quiral y similares.

Normalmente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas proporcionados infra

Esquema 1

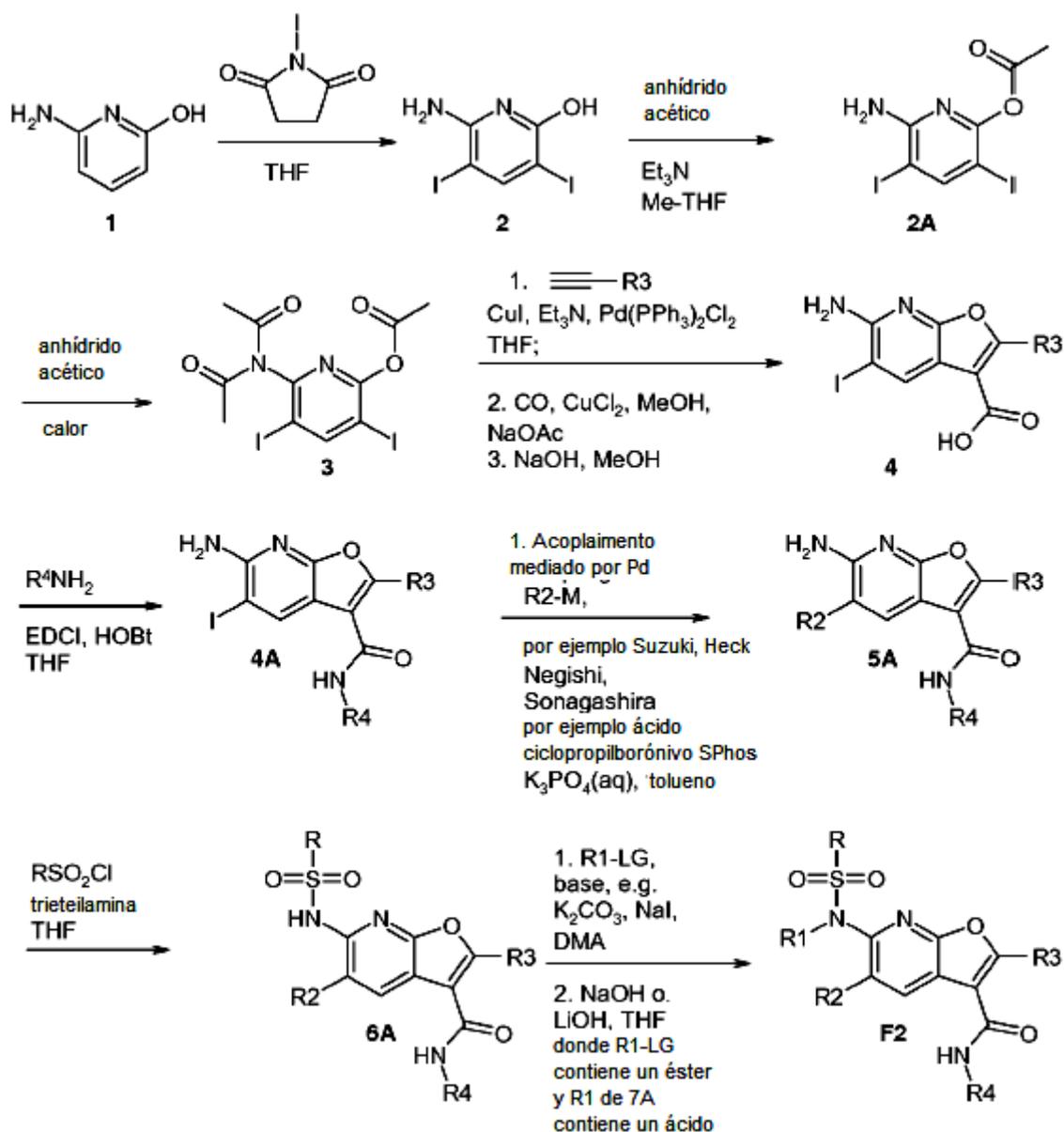


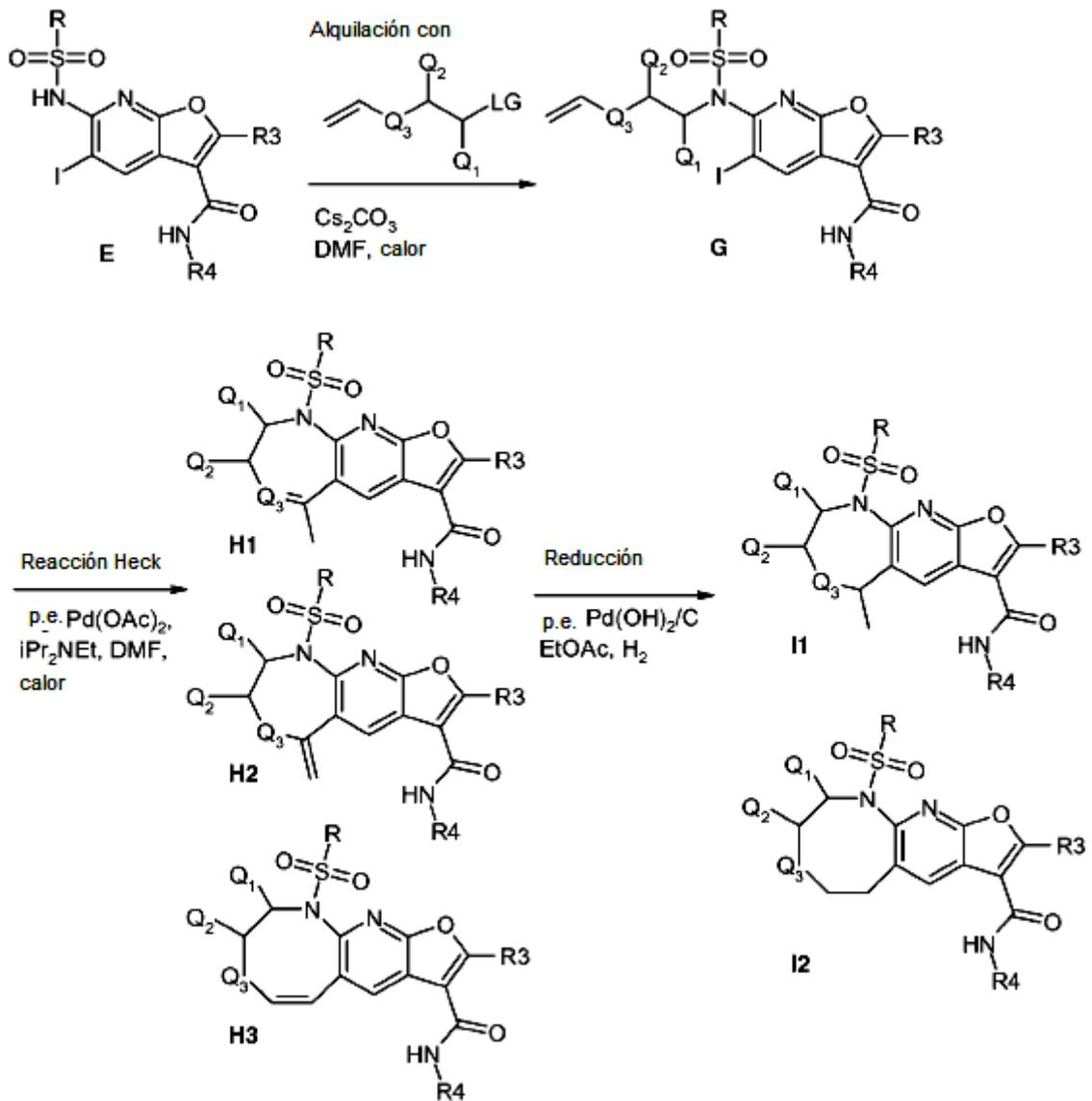
Los compuestos tales como F1 y F2 (en la que R, R1, R2, R3 y R4 son como se definió anteriormente) se preparan por el método general descrito en el Esquema 1. A se yoda y peracetilado doblemente para dar C. Un acoplamiento selectivo Sonogashira seguido por ciclación carbonilativa *in situ*, tratamiento de extracción, hidrólisis y extracción con ácido-base da D. La sulfonación de la anilina y la activación del ácido con un cloruro de sulfonilo RSO_2Cl , seguido al detener con una amina da E. Alternativamente, los acoplamientos para formar enlaces sulfonamida y amida se puede realizar de forma secuencial. La alquilación de la sulfonamida con un R1-LG , donde LG es un grupo saliente

5 tal como Cl, Br, I o sulfonato y el acoplamiento del yoduro de arilo con y R2 de metal da F1. Alternativamente, el acoplamiento con la especie R2-metal se puede realizar antes de la alquilación de la sulfonamida. La alquilación sin un acoplamiento posterior a la especie R2 de metal da F1. Los F1 o F2 se pueden manipular adicionalmente por reacciones orgánicas estándar, tales como hidrólisis, acilación, sulfonilación, dihidroxilación, diol-escisión, adición de Grignard, formación del enlace amida, SN2, por ejemplo con una amina, sulfonamida, 1,3-dicarbonilo, 1,3 sulfonil-carbonilo o sal de ácido sulfínico.

Los compuestos tales como F2 también se pueden preparar como se muestra en el Esquema 1A.

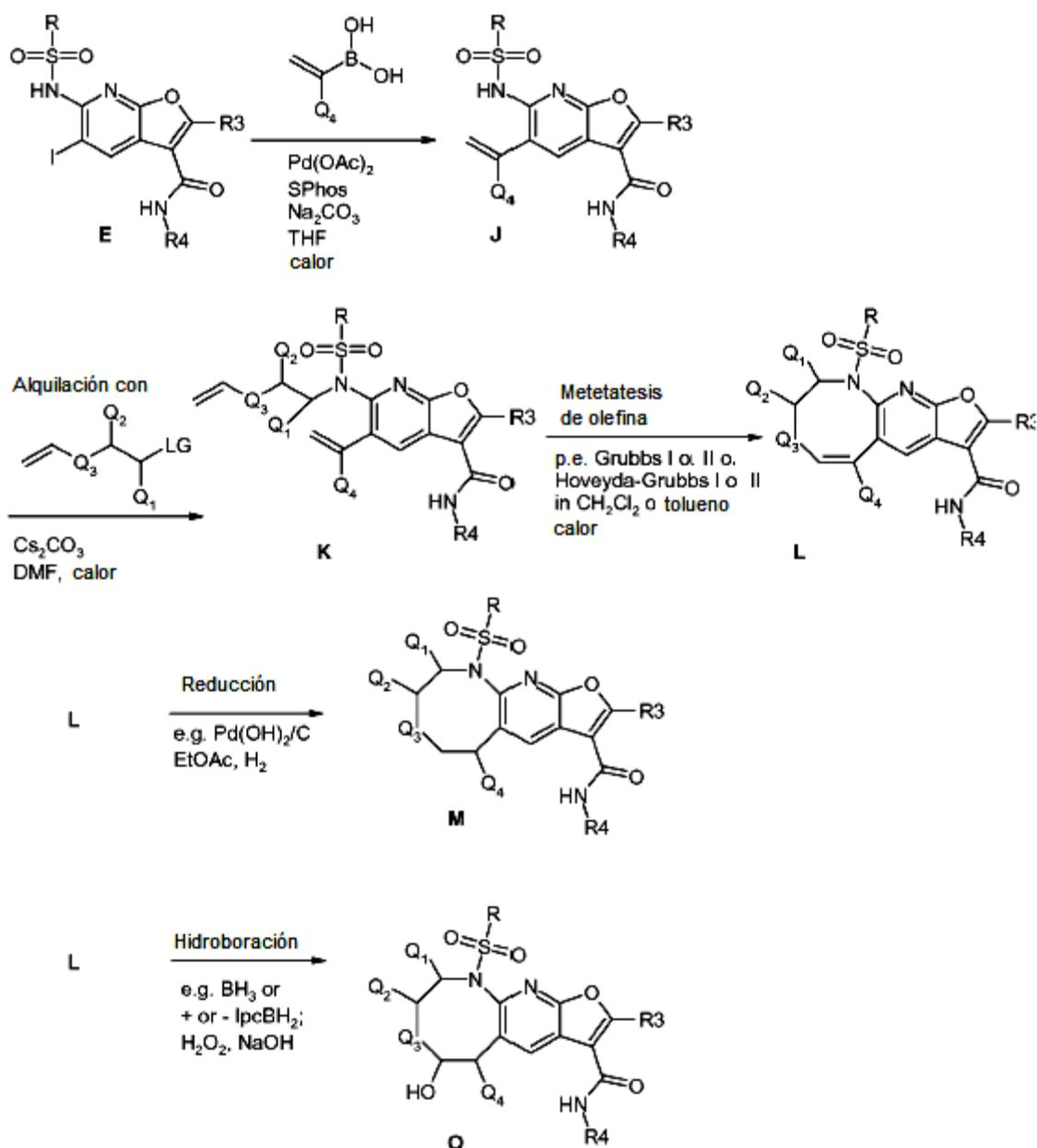
Esquema 1A





Los compuestos tales como I1 e I2 se preparan por el método general descrito en el Esquema 2, en el que R, R1, R2, R3 y R4 son como se definió anteriormente, y Q1 es un C opcionalmente sustituido, Q2 es un O, N, C opcionalmente sustituido, y Q3 es O, un enlace, o un C opcionalmente sustituido. E se alquila para dar G. G se somete a condiciones de ciclación de Heck para dar mezclas de H1, H2 y H3 en relaciones que dependen del tamaño del anillo y la sustitución. Estos primero se pueden separar y luego reducir para dar I1 e I2, o la mezcla se reduce y luego se separan I1 e I2. I1 luego se separa adicionalmente en enantiómeros individuales por HPLC quiral. G, H1, H2 y H3, I1 e I2 se pueden manipular adicionalmente mediante transformaciones orgánicas estándar, tales como oxidaciones, reducciones, aminaciones reductoras, sustituciones de pi-alilo paladio, acilaciones, sulfonilaciones, adiciones de Grignard y reacciones SN2.

Esquema 3



- Los compuestos tales como M y O (en los que R, R1, R2, R3 y R4, Q1, Q2, Q3 son como se definió anteriormente y Q4 es alquilo C1-3) se preparan como se describe en el Esquema 3. J se prepara por un acoplamiento de Suzuki catalizado con paladio de E con un ácido vinilborónico. Se puede preparar este ácido vinilborónico *in situ* mediante reacción de un haluro de vinilmagnesio y un borato de trialquilo seguido por tratamiento con agua. Una sal de viniltrifluoroborato se puede sustituir por el ácido vinilborónico. J se alquila para dar K, que luego se cicla en condiciones de metátesis de olefina para dar L. L se reduce para dar M o hidroboraado y se oxida para dar O, M y O se preparan enantioselectiva y/o resuelven en HPLC quiral. L, M y O se pueden manipular adicionalmente por transformaciones orgánicas estándar, tales como oxidaciones, reducciones, aminaciones reductoras, sustituciones de paladio pi-alilo, acilaciones, sulfonilaciones, adiciones de Grignard y reacciones SN2.

La invención incluye adicionalmente cualquier variante de los presentes procesos, en los que se utiliza un producto intermedio obtenible en cualquier fase del mismo como material de partida y las etapas restantes se llevan a cabo, o en el que se forman los materiales de partida *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en el que los componentes de reacción se utilizan en forma de sus sales o antípodas ópticamente puras.

- Los compuestos de la invención e intermedios se pueden convertir también unos en otros de acuerdo con métodos generalmente conocidos por aquellos expertos en la técnica.

Dentro del alcance de este texto, solo un grupo fácilmente removible que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa un "grupo protector", a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de grupos funcionales mediante dichos grupos protectores, los propios grupos protectores, y sus reacciones de división se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhöfer), Academic Press, London and New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden eliminar fácilmente (es decir sin la ocurrencia de reacciones secundarias no deseadas) por ejemplo mediante solvolisis, reducción, fotólisis o alternativamente bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, por división enzimática).

Las sales de los compuestos de la presente invención que tienen por lo menos un grupo formador de sal se puede preparar de una manera conocida por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden formar sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos, por ejemplo, mediante tratamiento de los compuestos con compuestos de metal, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo la sal de sodio del ácido 2-etilhexanoico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como los hidróxidos, carbonatos o carbonatos de hidrógeno correspondientes, tales como hidróxido de sodio o potasio, carbonato o hidrógeno carbonato, con compuestos de calcio correspondientes o con amoniaco o una amina orgánica adecuada, se utilizan cantidades estequiométricas o preferiblemente sólo un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de compuestos de la presente invención se obtienen de manera usual, por ejemplo por al tratar los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Las sales internas de los compuestos de la presente invención que contienen ácido y grupos que forman sales básicas, por ejemplo un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, se pueden formar, por ejemplo, mediante la neutralización de sales, tales como sales de adición de ácido, al punto isoeléctrico, por ejemplo con bases débiles, o por tratamiento con intercambiadores iónicos.

Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica. Las sales metálicas y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos adecuados, y sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros obtenibles de acuerdo con la invención se pueden separar de una manera conocida por aquellos expertos en la técnica en isómeros individuales; los diastereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, al someter a partición entre mezclas de solventes polifásicas, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice o mediante, por ejemplo cromatografía líquida de media presión sobre una columna de fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenible, por ejemplo por medio de cristalización fraccionada, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los intermedios y productos finales se pueden trabajar y/o purificar de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-) cristalización, y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados aquí antes y en adelante.

Todas las etapas del proceso mencionado anteriormente se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas por aquellos expertos en la técnica, que incluyen las mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de solventes o diluyentes, que incluyen, por ejemplo, solventes o diluyentes que son inertes hacia los reactivos utilizados y que los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores iónicos, tales como intercambiadores catiónicos, por ejemplo en la forma H⁺, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un rango de temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 190°C, que incluye, por ejemplo, de aproximadamente -80°C a aproximadamente 150°C, por ejemplo a -80 a -60°C, a temperatura ambiente, de -20 a 40°C o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman se pueden separar en isómeros individuales, por ejemplo diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualesquier mezcla de isómeros deseadas, por ejemplo racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo análogamente a los métodos descritos bajo "Etapas de proceso adicionales".

Los solventes se pueden seleccionar de aquellos solventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanosatos de alquilo inferior-alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, 5 alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2- propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas, tales como dimetilformamida o dimetil acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácidos carboxílicos, tales como anhídridos de ácidos alcanosicos inferiores, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano, o 10 mezclas de esos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procesos. Dichas mezclas de solventes también se pueden utilizar en la elaboración, por ejemplo mediante cromatografía o partición.

Los compuestos, que incluyen sus sales, también se pueden obtener en forma de hidratos, o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir el solvente utilizado para cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas.

15 La invención se refiere también a aquellas formas del proceso en las que se utiliza un compuesto obtenible como un intermedio en cualquier etapa del proceso como material de partida y las etapas de proceso restantes se llevan a cabo, o en el que se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción o se utiliza en forma de un derivado, por ejemplo, en una forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto obtenible por el proceso de acuerdo con la invención se produce bajo las condiciones de proceso y se procesa adicionalmente *in situ*.

20 Todos los materiales de partida, elementos fundamentales, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto normal en la técnica (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods de Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

25 En una realización, la invención proporciona un método para modular actividad viral en un sujeto, en el que el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I). Los métodos para la inhibir replicación viral o inhibir la carga viral en un sujeto se proporcionan, en el que el virus es un miembro de la familia de virus *Flaviviridae* tales como virus de hepatitis C.

30 En una realización, la invención proporciona un método para tratar un trastorno o enfermedad en un sujeto provocado por o asociada con infección de HCV, en la que el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I).

En una realización, la invención proporciona un método para tratar un trastorno o enfermedad en un sujeto provocada por infección de HCV, en la que el trastorno o la enfermedad se selecciona de infección de HCV, cirrosis hepática, enfermedad hepática crónica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinaemia, linfoma de no Hodgkin, fibrosis hepática y una respuesta inmunitaria intracelular innata suprimida.

35 En una realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I), para uso como un medicamento.

En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I), para atamamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto provocada por infección de HCV.

40 En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I), en la fabricación de un medicamento para el atamamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto provocada por o asociada con infección de HCV, en la que dicho trastorno o enfermedad en particular se selecciona de infección de HCV, cirrosis hepática, enfermedad hepática crónica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinaemia, linfoma de no Hodgkin, fibrosis hepática y una respuesta inmunitaria intracelular innata suprimida.

45 En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I), para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto provocada por o asociada con infección de HCV, en la que el trastorno o enfermedad se selecciona de infección de HCV, cirrosis hepática, enfermedad hepática crónica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinaemia, linfoma de no Hodgkin, fibrosis hepática y una respuesta inmunitaria intracelular innata suprimida.

50 En otra realización, la invención proporciona compuestos de acuerdo con la definición de la fórmula (I), cuyos compuestos incluyen los compuestos ejemplificados *infra*. Ciertos compuestos de la fórmula (I) proporcionados por la invención incluyen compuestos seleccionados del grupo que consiste de:

- Éster de metilo de ácido 5-[[2-(4-Fluoro-fenil)-5-yodo-3-metilcarbamoil-furo[2,3-b]piridin-6-il]-metanosulfonil-amino]-pentanoico;
- Ácido 5-[[2-(4-Fluoro-fenil)-5-yodo-3-metilcarbamoil-furo[2,3-b]piridin-6-il]-metanosulfonil-amino]-pentanoico;
- 5 metilamida de ácido 6-[[4-Amino-butil)-metanosulfonil-amino]-2-(4-fluoro-fenil)-5-yodo-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- metilamida de ácido 5-Etil-2-(4-fluoro-fenil)-6-[metanosulfonil-(4-metanosulfonil-butil)-amino]-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- metilamida de ácido 5-Etil-2-(4-fluoro-fenil)-6-[metanosulfonil-(4-metanosulfonil-butil)-amino]-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- 10 ácido 5-[[5-Ciclopropil-3-metilcarbamoil-2-p-tolil-furo[2,3-b]piridin-6-il)-metanosulfonil-amino]-2,2-dimetil-pentanoico;
- metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-6-[metanosulfonil-(3-metanosulfonil-propil)-amino]-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-5-yodo-6-[metanosulfonil-(3-metanosulfonil-propil)-amino]-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- 15 ácido 5-[[5-Ciclopropil-3-metilcarbamoil-2-p-tolil-furo[2,3-b]piridin-6-il)-metanosulfonil-amino]-2,2-dimetil-pentanoico;
- metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-6-[metanosulfonil-(3-metanosulfonil-propil)-amino]-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-9-metanosulfonil-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diazaciclohepta[f]indeno-3-carboxílico;
- 20 metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-6-hidroxi-9-metanosulfonil-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diazaciclohepta[f]indeno-3-carboxílico;
- metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-5-hidroxi-9-metanosulfonil-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diazaciclohepta[f]indeno-3-carboxílico;
- 25 metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-6-hidroxi-9-metanosulfonil-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diazaciclohepta[f]indeno-3-carboxílico;
- metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-5-hidroxi-9-metanosulfonil-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diazaciclohepta[f]indeno-3-carboxílico;
- metilamida de ácido (5R,7S)-2-(4-Fluoro-fenil)-7-hidroxi-9-metanosulfonil-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diazaciclohepta[f]indeno-3-carboxílico;
- 30 metilamida de ácido (5S,7S)-2-(4-Fluoro-fenil)-7-hidroxi-9-metanosulfonil-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diazaciclohepta[f]indeno-3-carboxílico;
- (S)-6-(N-(2-(benciloxi)but-3-enil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-5-(prop-1-en-2-il)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 2-(4-Fluorofenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)-5-vinilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 35 metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-10-metanosulfonil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1-oxa-10,11-diazacicloocta[f]indeno-3-carboxílico;
- metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-11-metanosulfonil-5-metil-6,7,8,9,10,11-hexahidro-5H-1-oxa-11,12-diazaciclona[f]indeno-3-carboxílico;
- 40 metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-6-hidroxi-11-metanosulfonil-5-metil-6,7,8,9,10,11-hexahidro-5H-1-oxa-11,12-diazaciclona[f]indeno-3-carboxílico;

metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-9-metanosulfonil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diazaciclohepta[f]indeno-3-carboxílico; y

metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-7,10-bis-metanosulfonil-5-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1-oxa-7,10,11-triazacicloocta[f]indeno-3-carboxílico.

- 5 Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y no se deben interpretar como limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, normalmente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas
10 utilizadas son aquellas convencionales en la técnica.

- 15 Todos los materiales de partida, elementos fundamentales, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o se pueden producir por métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto normal en la técnica (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden producir por métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto normal en la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

Lista de abreviaturas

Ac	acetilo
ACN	acetonitrilo
AcOEt/EtOAc	acetato de etilo
AcOH	ácido acético
Aq	acuoso
Ar	arilo
Bn	bencilo
Bu	butilo (nBu = n-butilo, tBu = tert-butilo)
CDI	carbonildiimidazol
CH ₃ CN	Acetonitrilo
DBU	1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DI PEA	N-etildiisopropilamina
DMAP	dimetilaminopiridina
DMF	N,N'-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EI	ionización por electrorociado
Et ₂ O	éter dietílico
Et ₃ N	trietilamina

ES 2 605 039 T3

Éter	éter dietiléter
EtOH	Etanol
FC	Cromatografía Flash
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O- (7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HBTU	hexafluorofosfato de O- (benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
H ₂ O	Agua
L	litro(s)
LC-MS	cromatografía líquida de espectrometría de masas
Me	Metilo
Mel	yodometano
MeOH	metanol
mg	miligramo
min	Minuto(s)
ml	mililitro
MS	espectrometría de masas
Pd/C	paladio sobre carbón
PG	grupo protector
pH	fenilo
Prep	Preparativo
Rf	relaciones de frentes
RP	fase inversa
Rt	tiempo de retención
Rt	temperatura ambiente
SiO ₂	gel de sílice
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TEA	Trietilamina

TFA	ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa delgada

Métodos HPLC

Método A:

5 3 mm x 33 mm de Inersil C8-3 fase inversa, 3.0 μ m tamaño de partícula que corre un gradiente de 5-95% de MeCN/agua (formato de amonio 5 mM) durante un periodo de 2 min a una velocidad de flujo de 4 mL/min a 40°C. Detección DAD-UV, 220-600 nm.

Método B:

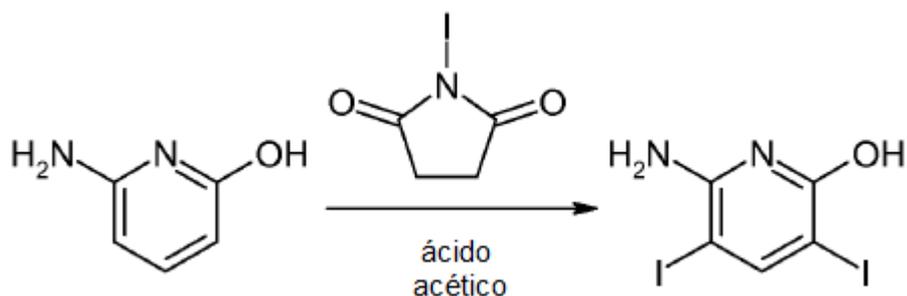
10 3 mm x 33 mm Inersil C8-3 fase inversa, 3.0 μ m tamaño de partícula que corre un gradiente de 40-90% MeCN/agua (formato de amonio 5 mM) durante un periodo de 2 min a una velocidad de flujo de 4 mL/min a 40°C. Detección DAD-UV, 220-600 nm.

Método C:

3 mm x 33 mm Inersil ODS3 fase inversa, 3.0 μ m tamaño de partícula que corre un gradiente de 20-80% MeCN/agua (formato de amonio 5 mM) durante un periodo de 2 min a una velocidad de flujo de 4 mL/min a 40°C. Detección DAD-UV, 220-600 nm.

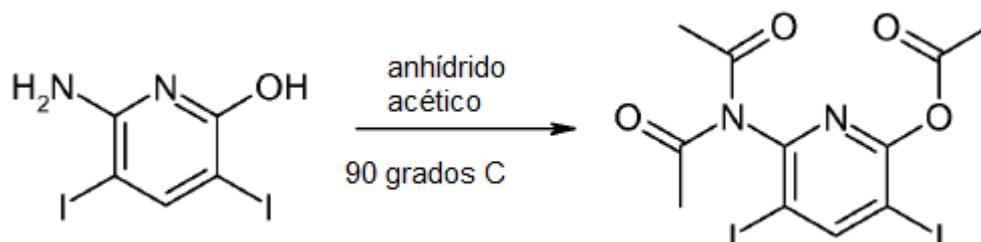
15 **Ejemplo de Referencia 1**

A. 6-Amino-3,5-diiodo-piridin-2-ol



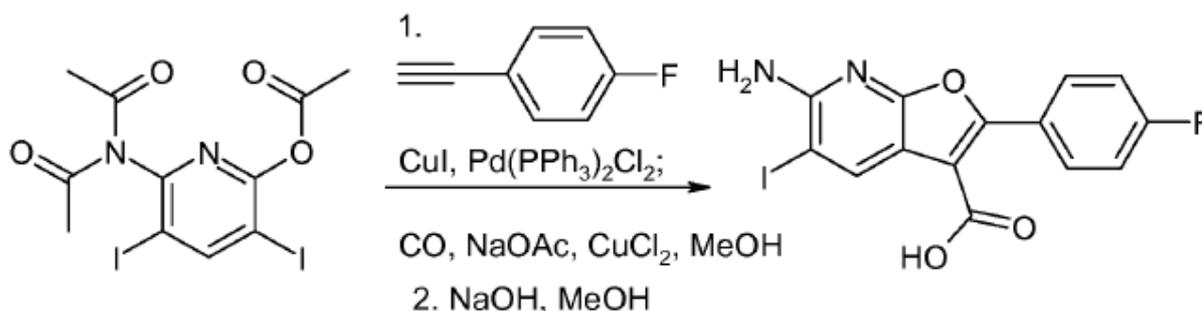
20 A una solución agitada de 6-Amino-piridin-2-ol (1 g, 9.08 mmol) en ácido acético (10 ml) se agrega una solución de N-yodosuccinimida (4.09 g, 18.16 mmol) en ácido acético (90 ml). La mezcla de reacción se agita durante 1 h. El LCMS de la mezcla de reacción indica 100% del producto deseado. El precipitado resultante se recolecta mediante filtración, se lava con ácido acético y se seca bajo vacío para producir 6-Amino-3,5-diiodo-piridin-2-ol (3.15 g, 8.70 mmol, 96% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.2 (brs, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.05 (brs, 2H).

B. Éster de 6-diacetilamino-3,5-diiodo-piridin-2-il de ácido acético



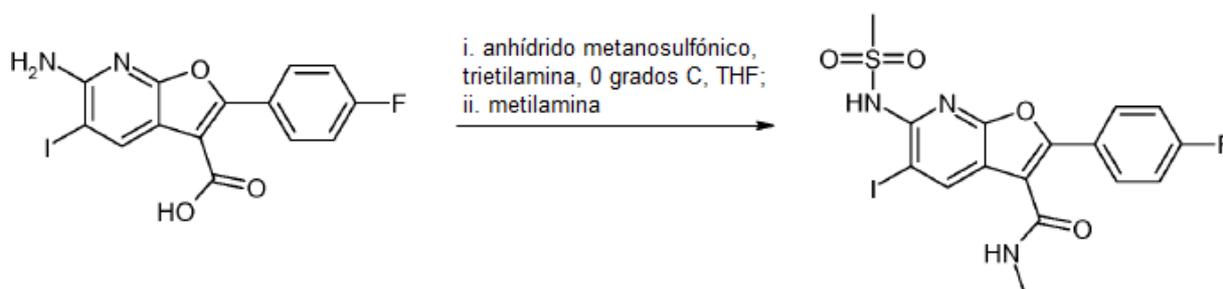
Una mezcla de reacción heterogénea agitada de 6-Amino-3,5-diyodo-piridin-2-ol U-11551-EXP072 (3 g, 8.29 mmol) en anhídrido acético (15 ml) se calienta a 110°C. Después de 1 h, el LCMS de la mezcla de reacción ahora homogénea indica 100% del producto deseado. El anhídrido acético se elimina en su mayor parte mediante destilación y la mezcla de reacción luego se enfría y se extrae entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en vacío para producir éster de 6-diacetilamino-3,5-diyodo-piridin-2-ilo de ácido acético, (3.7 g, 7.58 mmol, 91% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ δ ppm 8.68 (s, 1 H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)

C. Ácido 6-Amino-2-(4-fluoro-fenil)-5-yodo-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



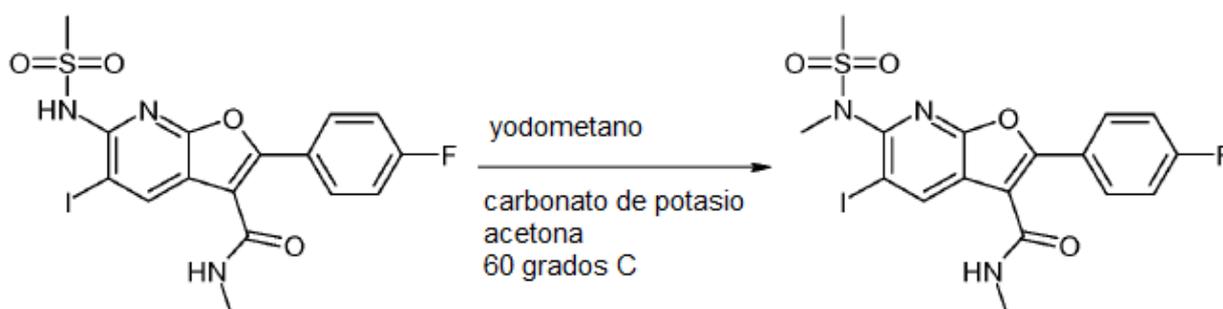
Un RBF de 3 cuellos de 2000 mL se equipa con una barra agitadora magnética, entrada de N₂, termocupla, y embudo de adición. El matraz se coloca en un baño/recipiente secundario de acero inoxidable. Se cargan éster de 6-diacetilamino-3,5-diyodo-piridin-2-ilo de ácido acético (23 g, 47.1 mmol), THF (200 ml) y trietilamina (TEA) (10.01 g, 99 mmol) al matraz. El baño se carga con agua helada y la mezcla se enfría a 2° C. Yoduro de cobre (0.180 g, 0.943 mmol), y bistrifenilfosfina dicloropaldio (1.323 g, 1.885 mmol) se cargan al matraz. El matraz se evacua y se llena de nuevo tres veces con nitrógeno. Se agrega 4-Fluorofenilacetileno (5.77 g, 48.1 mmol) en forma de gotas como una solución en THF (160 ml) durante un periodo de 2 hrs. Después de 5 hrs, el LC-MS indica que permanece algo del material de partida. Se permite que la mezcla se agite durante la noche a temperatura ambiente. En la mañana, el LC-MS muestra conversión muy limpia al producto deseado sin que permanezca material de partida y homoacoplamiento muy mínimo de acetileno. Se agregan cloruro de cobre (19.01 g, 141 mmol), acetato de sodio (15.46 g, 189 mmol), y metanol (360 ml). El matraz se evacua y se inserta un balón de CO. El balón se rellena durante todo el día. Se permite que la mezcla se agite a temperatura ambiente durante 7 hrs y luego se verifica mediante LC-MS. Esto indica aproximadamente 5 o 6 a 1 productos deseados al compuesto de furopiridina 3-no sustituida. La mezcla se transfiere a un matraz de fondo redondo de cuello único y el solvente se elimina en vacío. El residuo se diluye con 1 L de cloruro de metileno (DCM) y 500 mL de HCl 1 N. Este se agita vigorosamente durante aproximadamente 30 minutos y luego se filtra a través de celita. La torta de filtro luego se lava con 100 mL de 2-MeTHF. El filtrado se transfiere a un embudo de decantación y se separan las capas. Los sólidos se trituran de la capa orgánica debido a la temperatura fría de la filtración. La capa orgánica se cubre y se agita gentilmente durante la noche. En la mañana, los sólidos no están de vuelta en solución. Se agrega unos 100 mL de 2-MeTHF adicionales para tratar de conseguir una solución clara, pero esto no tiene éxito. La mezcla se filtra. 2 g de un sólido blancuzco se revela para ser el compuesto del título altamente puro (mediante LC-MS). La capa de DCM luego se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra en vacío. El sólido y sólido de m/z 455 se combinan en un matraz de 3 cuellos de 2L y luego se tratan con 450 mL de MeOH y 400 mL de NaOH 1 N. El matraz se equipa con una termocupla y se coloca en una manta de calentamiento. La temperatura interna se establece a 55 C y se permite que la mezcla se agite a esta temperatura durante una hora. En el momento, cesa el calentamiento y se permite que la mezcla se agite a temperatura ambiente. El LC-MS de una alícuota indica consumo completo del material de partida. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y luego el metanol se elimina en vacío. La lechada resultante se diluye adicionalmente con un litro adicional de agua diluida. La mezcla acuosa se lava con 200 mL de MTBE. La mezcla completa se filtra a través de un embudo de porosidad de medio, dejando atrás un residuo negro. La capa de MTBE se deja a un lado y la capa acuosa luego se neutraliza y se hace ligeramente ácida (pH=5) con HCl 6 N. La capa acuosa muy turbia luego se extrae con 2x 600 mL de 2-MeTHF. Se permite que la capa orgánica se agite durante el fin de semana y luego se seca sobre sulfato de sodio el lunes en la mañana. La muestra se filtra, se concentra en vacío, y se coloca sobre el alto vacío por un par de horas. La RMN en DMSO de la muestra de 11.5 g es consistente con la estructura deseada. Este material se seca a 11 g sobre alto vacío durante el fin de semana. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.3 (br s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.12-8.04 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 6.50 (br s, 2H)

D. metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-5-yodo-6-metanosulfonilamino-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



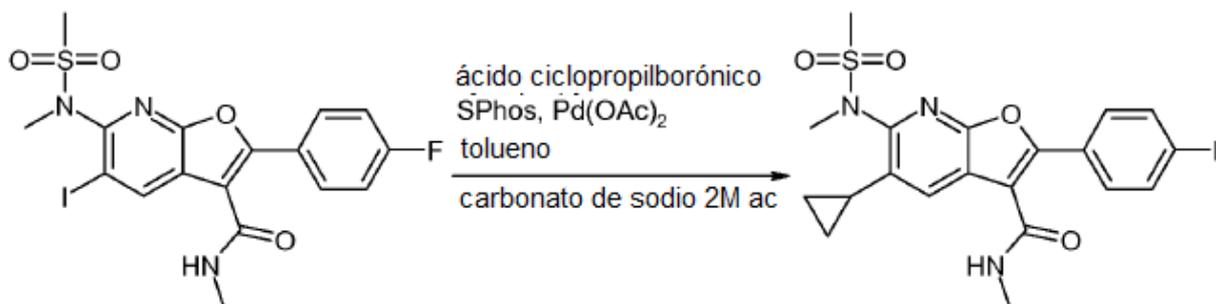
5 A una solución de ácido 6-amino-2-(4-fluoro-fenil)-5-yodo-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (5.0 g), trietilamina (12 ml, 7 eq.) y THF seco (200 ml) a 0°C se agrega lentamente anhídrido metanosulfónico (13 g, 6 eq.) en porciones. Después de agitación a 5°C durante 16 h, la mezcla de reacción se vierte lentamente en una solución de metilamina (2 M en THF, 57 ml, 9 eq.) a 0°C. La mezcla resultante se concentra y se diluye con agua. Se agrega ácido cítrico concentrado hasta pH 3.5, y la mezcla de extrae con 3 x EtOAc. Las capas orgánicas se concentran hasta secado. El residuo se disuelve en MeOH (150 ml), y se agrega LiOH (solución acuosa 1 M, 25 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h y se concentra. Se agrega agua, y la mezcla se lava con éter. La capa acuosa se ajusta a pH 6 utilizando ácido cítrico concentrado. Un precipitado formado, que se filtra, se lava con agua y se seca utilizando un liofilizador para producir el compuesto del título como un sólido beige (4.1 g, 66%). MS (ESI) m/z 490.0 (M+1 Tiempo de retención 1.13 min (Método A).

E. Ejemplo de referencia 2: metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-5-yodo-6-(metanosulfonil-metil-amino)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



15 A metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-5-yodo-6-metanosulfonil-amino-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (9 mg, 0.018 mmol) y carbonato de potasio (25.4 mg, 0.184 mmol) en acetona (0.1 ml) se agrega yodometano (0.115 ml, 1.840 mmol). Después de calentamiento a 60°C durante 1 día, la mezcla de reacción se filtra y se concentra hasta secado para producir metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-5-yodo-6-(metanosulfonil-metil-amino)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (9.3 mg, 0.018 mmol, 100% de rendimiento). MS (ESI) m/z 503.9 (M+1 RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 8.60 (s, 1 H), 7.95 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.79 (br s, 1 H), 3.14 (s, 3H), 2.80-2.79 (d, 3H).

F. Metilamida de ácido 5-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-(metanosulfonil-metil-amino)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



25 A metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-5-yodo-6-(metanosulfonil-metil-amino)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (7 mg, 0.014 mmol), se agrega una solución premezclada de SPhos (0.571 mg, 1.391 μmol), acetato de paladio (0.125 mg, 0.556 μmol) en tolueno (0.5 ml) y ácido ciclopropilborónico (5.97 mg, 0.070 mmol) premezclado con carbonato de sodio (0.035 ml, 0.070 mmol). La mezcla de reacción se calienta bajo irradiación de microondas a 120°C durante

10 min. El LCMS indica conversión predominante a producto. La capa de tolueno se transfiere a un frasco, y la capa acuosa de extrae con tolueno y se agrega al frasco. El tolueno se elimina en vacío, y el residuo se disuelve en DMF, se filtra y se purifica por HPLC para producir metilamida de ácido 5-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-(metanosulfonil-metil-amino)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (3 mg, 7.19 μ mol, 51.7% de rendimiento). MS (ESI) m/z 503.9 (M+1). RMN 1 H (400 MHz, CD $_3$ CN) δ ppm 8.05-8.01 (m, 2H), 7.73 (s, 1 H), 7.32-7.27 (m, 2H), 6.82 (br s, 1 H), 3.30 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.92-2.90 (d, 3H), 2.43-2.38 (m, 1H), 1.12-1.07 (m, 2H), 0.84-0.80 (m, 2H)

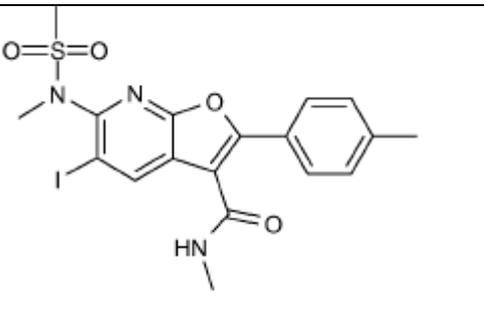
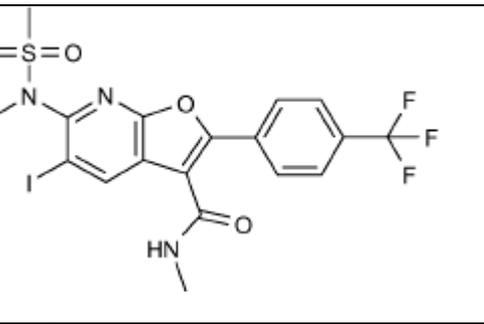
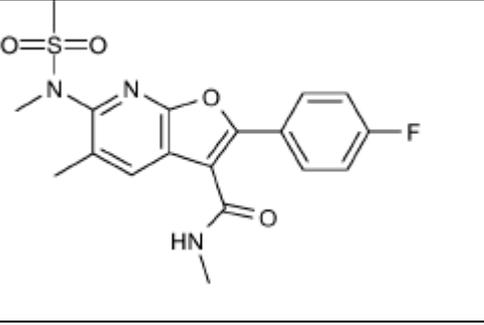
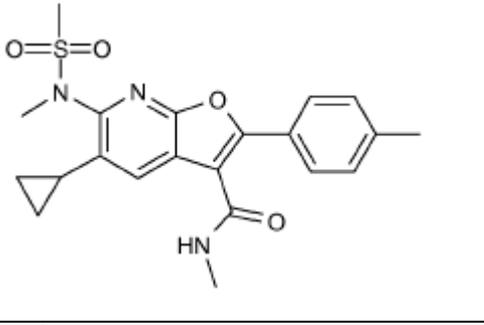
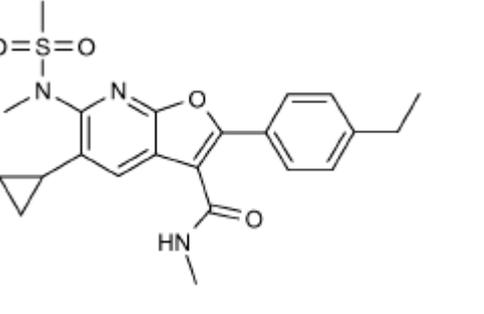
Alternativamente, para preparación de compuestos análogos, se puede cambiar el orden de las etapas, por ejemplo el producto de la etapa C se puede someter a formación de metilamida, luego a una reacción Suzuki con ácido ciclopropil borónico como en la etapa F, luego formación de metanosulfonamida como en la etapa D, con cloruro de metanosulfonilo o anhídrido metanosulfónico, luego una etapa final de alquilación de la sulfonamida.

Los compuestos en la Tabla 1 se preparan en analogía a los Ejemplos de Referencia 1 y 2.

TABLA 1

Ejemplo	Estructura	Nombre
Ej. de Ref. 2.1		2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetsulfonamido)-5-vinilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 2.2		5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(2-hidroxi-etil)metsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 2.3		5-yodo-N-metil-6-(N-metilmetsulfonamido)-2-(piridin-2-il)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida

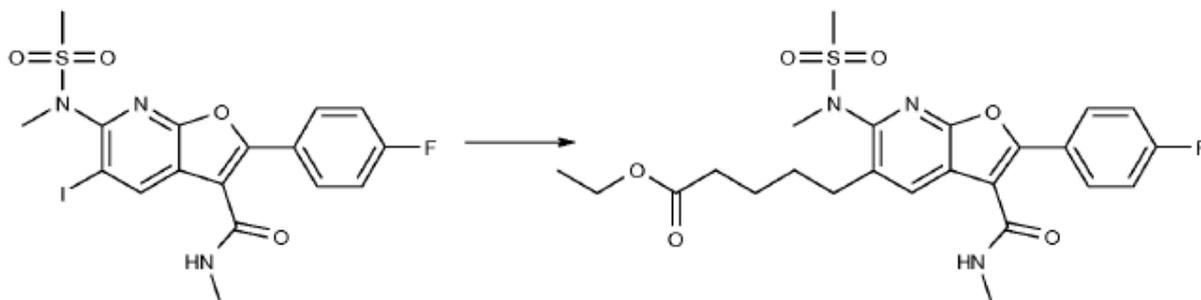
Ejemplo	Estructura	Nombre
Ej. de Ref. 2.4		2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)-5-(prop-1-en-2-il)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 2.5		2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 2.6		5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-metilmetilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 2.7		5-ciclopropil-N-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-metilmetilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 2.8		5-ciclopropil-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)-2-fenilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida

Ejemplo	Estructura	Nombre
Ej. de Ref. 2.9		5-yodo-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 2.91		5-yodo-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)-2-(4-(trifluorometil)fenil)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 2.92		2-(4-fluorofenil)-N,5-dimetil-6-(N-metilmetilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 2.93		5-ciclopropil-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 2.94		5-ciclopropil-2-(4-etilfenil)-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida

Ejemplo	Estructura	Nombre
Ej. de Ref. 2.95		2-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 2.96		2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 2.97		2-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-ciclopropil-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 2.98		5-ciclopropil-2-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido) furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 2.99		5-ciclopropil-2-(2,4-dimetilfenil)-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido) furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida

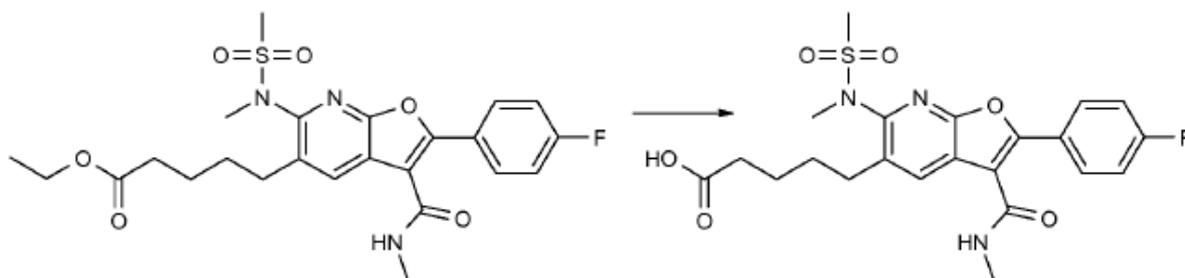
Ejemplo de Referencia 2.3 se obtiene en analogía al Ejemplo de Referencia 2. Los Ejemplos de Referencia 2.96 y 2.97 se preparan utilizando Pd(PPh₃)₄ en lugar de SPhos.

Ejemplo de Referencia 3. 5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(N-metilmetilsulfonamido)furo[2,3-b]piridin-5-il)pentanoato de etilo



5 Una solución de 5.1 mg de pent-4-enoato de etilo y 79 μ l de 9-BBN (solución 2 M en THF) se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se agrega 10 μ l de agua y se agita a temperatura ambiente durante 10 min. Se agrega 30 μ l de solución de K_2CO_3 2 M y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregan 10 mg de 2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida y 1.1 mg de $Pd(PPh_3)_4$, se burbujea con N_2 , y se coloca en microondas a 120 C durante 20 min. La mezcla de reacción cruda se purifica con HPLC preparativa para producir el compuesto del título $(M + H)^+ = 506.3$; Tiempo de retención = 1.28 min, Método A.

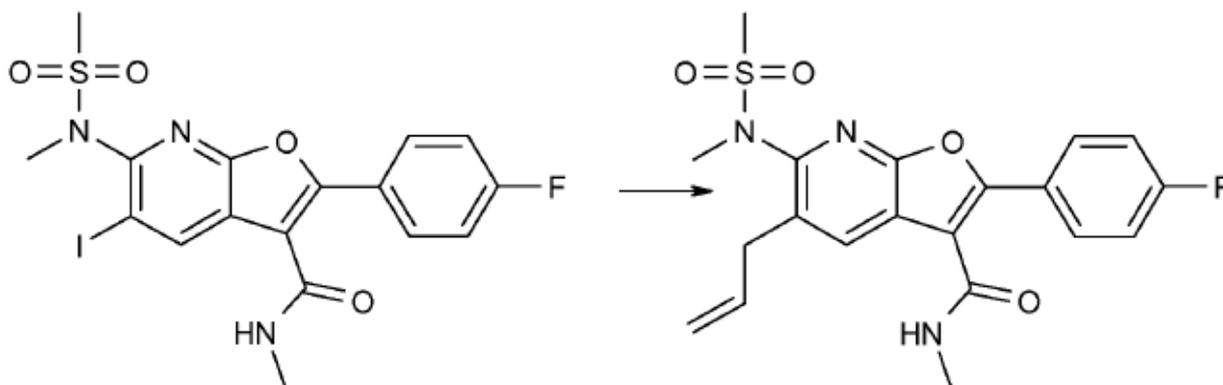
10 **Ejemplo de Referencia 4.** ácido 5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(N-metilmetilsulfonamido)furo[2,3-b]piridin-5-il)pentanoico



15 A una solución de éster de etilo de ácido 5-[2-(4-Fluoro-fenil)-6-(metanosulfonil-metil-amino)-3-etilcarbamoil-furo[2,3-b]piridin-5-il]-pentanoico (3.0 mg) en MeOH (0.5 ml) se agrega LiOH (1 M en agua, 0.25 ml) y la mezcla se somete a reflujo durante 1 h, se enfría a temperatura ambiente y se purifica por HPLC preparativa para producir el compuesto del título $(M + H)^+ = 478.1$; Tiempo de retención = 1.03 min, Método A.

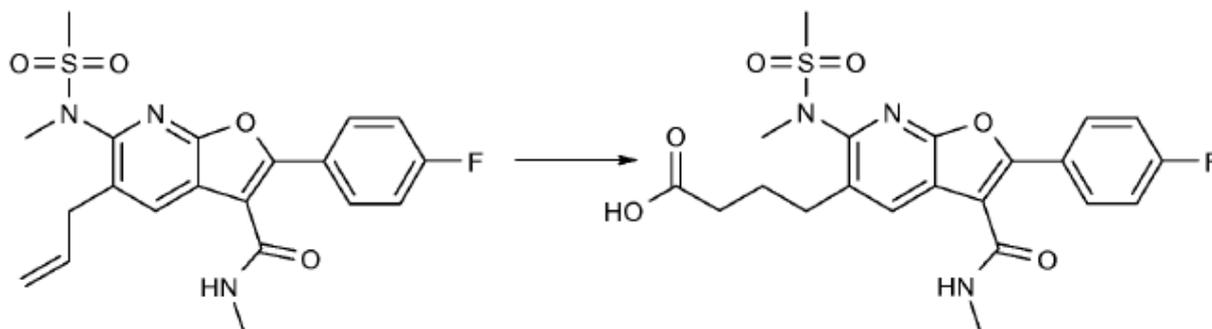
Ejemplo de Referencia 4.1 1-(4-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(N-metilmetilsulfonamido) furo[2,3-b]piridin-5-il)butanoil)pirrolidina-2-carboxilato de (S)-metilo

20 **A. Ejemplo de Referencia 4.2.** 5-ail-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida



El compuesto del título se prepara en analogía al Ejemplo 1 utilizando éster de pinacol de ácido alilborónico, CsF y Pd(PPh₃)₄ a 120 C. (M + H)⁺ = 418.0; Tiempo de retención = 1.36 min, Método A. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.15 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.04-5.94 (m, 1H), 5.86 (brs, 1H), 5.17-5.12 (m, 2H), 3.72-3.70 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.15 (s, 3H)

5 B. ácido 4-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(N-metilmetsulfonamido)furo[2,3-b]piridin-5-il)butanoico

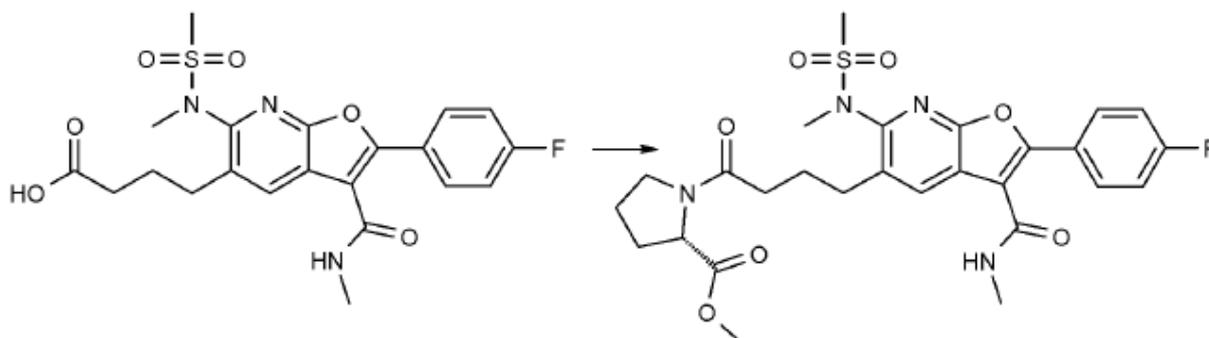


i) Una mezcla de 5-alil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida (43 mg), acrilato de etilo (52 mg), catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2^a Generación 6.5 mg) y DCM (1.4 ml) se burbujea con nitrógeno. Se coloca en microondas a 100 C durante 15 min. Se concentra hasta secado.

10 ii) Al crudo de la última etapa se agrega MeOH (4 ml), EtOAc (1 ml) y Pd(OH)₂/C (10%, húmedo, 38 mg). Se agita bajo hidrógeno durante 30 min. Se filtra y se concentra hasta secado.

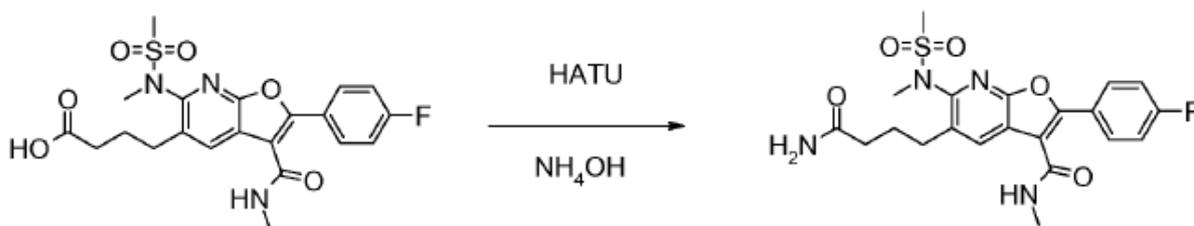
15 iii) Al crudo de la última etapa se agrega MeOH (4 ml) y LiOH 1 N (1 ml). Se somete a reflujo durante 1 h. Se enfría a temperatura ambiente y se purifica por HPLC preparativa para producir el compuesto del título. (M + H)⁺ = 464.1; Tiempo de retención = 0.98 min, Método A. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.81-8.74 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.10-8.04 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.86 (d, 3H), 2.82-2.74 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 2H)

C. 1-(4-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(N-metilmetsulfonamido)furo[2,3-b]piridin-5-il)butanoil)pirrolidina-2-carboxilato de (S)-metilo



20 A una solución de ácido 4-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(N-etilmetsulfonamido)furo [2,3-b]piridin-5-il)butanoico (15 mg) en DMF (1 ml) se agrega pirrolidina-2-carboxilato de (S)-metilo (4.2 mg), HATU (18.5 mg) y DIPEA (17 µl), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min, y se purifica por HPLC preparativa para producir el compuesto del título. (M + H)⁺ = 575.2; Tiempo de retención = 1.26 min, Método A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 8.18 (m, 1H), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 6.91 (br s, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.67 (s, 3H),
25 3.61-3.50 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.92 (d, 3H), 2.51-2.36 (m, 2H), 2.32-1.78 (m, 6H)

Ejemplo de Referencia 4.3. 5-(4-amino-4-oxobutil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetsulfonamido) furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida

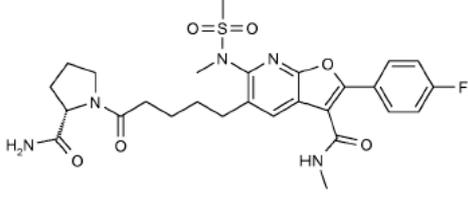
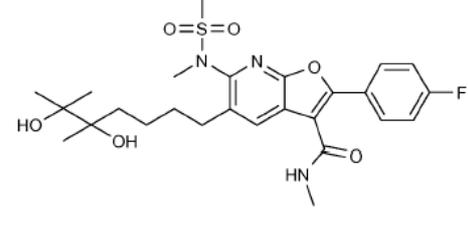
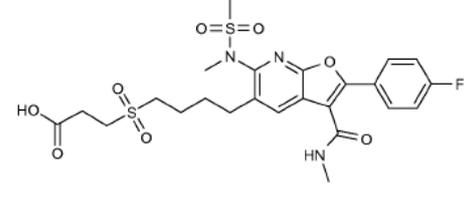
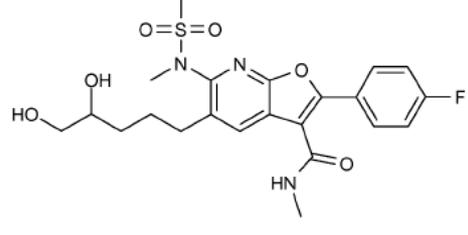
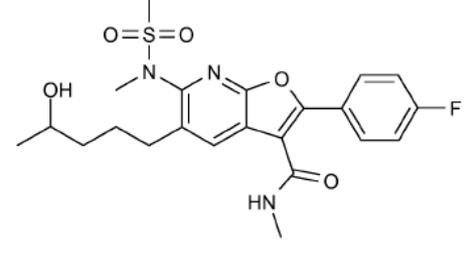
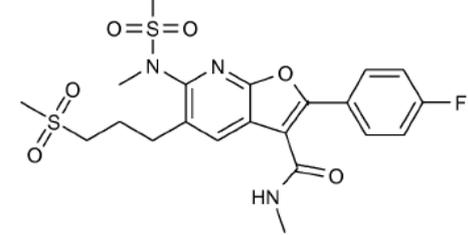


5 A una solución de ácido 4-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(N-metilmethylsulfonamido) furo[2,3-b]piridin- 5-il)butanoico (2.0 mg) en DMF (0.25 ml) se agrega HATU (3.3 mg). Se agita a temperatura ambiente durante 10 min. Se agrega hidróxido de amonio (28% en agua, 0.018 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min y se purifica por HPLC preparativa para producir el compuesto del título $(M + H)^+ = 463.1$; Tiempo de retención = 1.10 min, Método A. RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.54 (br s, 1 H), 8.09 (m, 1 H), 8.06-7.97 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.27 (br s, 1 H), 6.76 (br s, 1 H), 3.21 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H)

10 Los compuestos en la Tabla 2 se elaboran en analogía a 4.3, utilizando los métodos de metátesis de olefina con 5-alil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmethylsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida seguido por hidrogenación, opcionalmente seguido por hidrólisis, formación de enlace amida, hidrólisis y formación de enlace amida.

Tabla 2

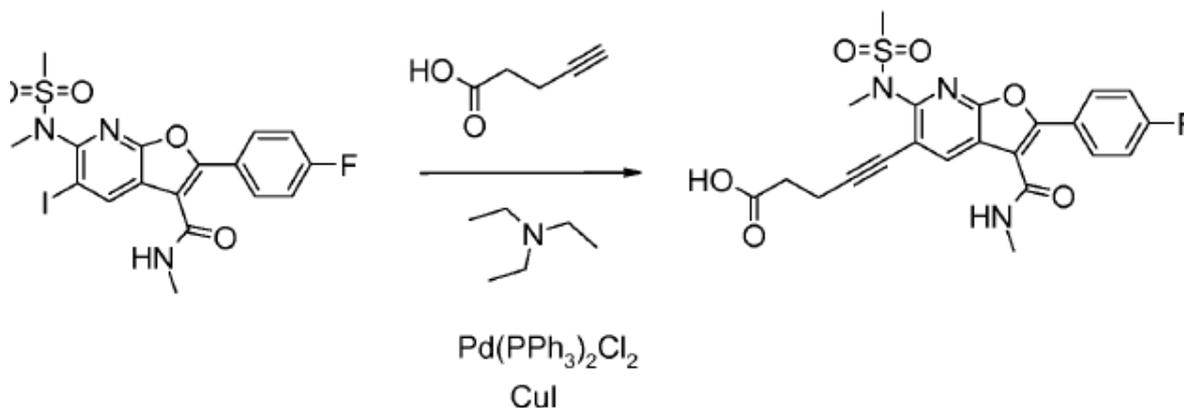
Ej. #	Estructura	Nombre
Ej. de Ref. 4.4		(S)-5-(4-(2-carbamoylpirrolidin-1-il)-4-oxobutil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(Nmetilmethylsulfonamido) furo[2,3- b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 4.5		2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(Nmetilmethylsulfonamido)-5-(4-(metilsulfonamido)-4-oxobutil)furo[2,3- b]piridina-3- carboxamida
Ej. de Ref. 4.6		1-(5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(Nmetilmethylsulfonamido) furo[2,3- b]piridin-5-il)pentanoil)pirrolidina-2- carboxilato de (S)-metilo
Ej. de Ref. 4.7		ácido (S)-1-(5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(Nmetilmethylsulfonamido) furo[2,3- b]piridin-5-il)pentanoil)pirrolidina-2- carboxílico

Ej. #	Estructura	Nombre
Ej. de Ref. 4.8		(S)-5-(5-(2-carbamoylpyrrolidin-1-yl)-5-oxopentil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(Nmetilmetilsulfonamido) furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 4.9		5-(5,6-dihidroxi-5,6-dimetilheptil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(Nmetilmetilsulfonamido) furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 4.91		ácido 3-(4-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(Nmetilmetilsulfonamido) furo[2,3-b]piridin-5-il)butilsulfonil)propanoico
Ej. de Ref. 4.92		5-(4,5-dihidroxi-5-hidroxi-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(Nmetilmetilsulfonamido) furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 4.93		2-(4-fluorofenil)-5-(4-hidroxi-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(Nmetilmetilsulfonamido) furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 4.94		2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(Nmetilmetilsulfonamido)-5-(3-(metilsulfonil)propil)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida

Ej. #	Estructura	Nombre
Ej. de Ref. 4.95		5-(5-amino-5-oxopentil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 4.96		2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetsulfonamido)-5-propilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida

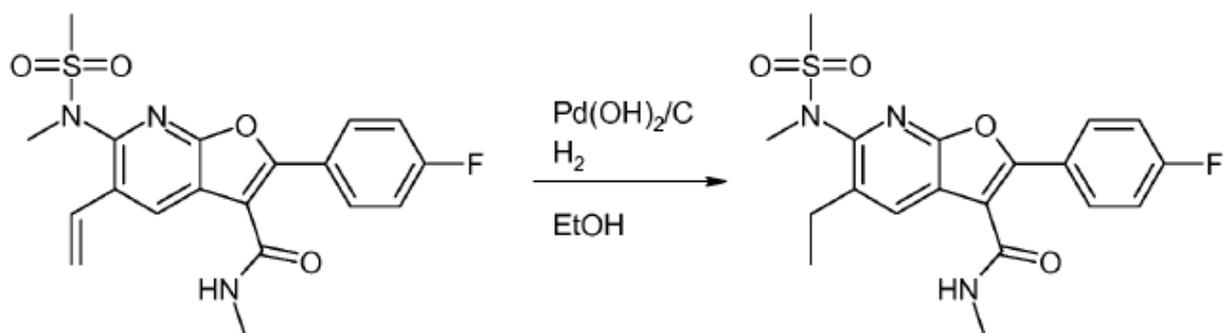
El material para el intermedio de ácido carboxílico penúltimo al ejemplo 4.95 también puede venir de ejemplo 4. En el ejemplo 4.96, la olefina terminal 5-alil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida se reduce directamente sin primero metástasis cruzada de olefina.

5 **Ejemplo de Referencia 5.** ácido 5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(N-metilmetsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-5-il)pent-4-inoico



10 Una mezcla de ácido 2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(N-metilmetsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida (52 mg), ácido pent-4-inoico (51 mg), trietilamina (0.43 ml), yoduro de cobre (I) (0.79 mg), $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5.8 mg) y THF (1.4 ml) se burbujea con nitrógeno. Se calienta a 80°C durante 16 h. Se enfría a temperatura ambiente y se purifica por HPLC preparativa. $(M + H)^+ = 474.1$; Tiempo de retención = 1.22 min, Método A.

Ejemplo de Referencia 6: metilamida de ácido 5-Etil-2-(4-fluoro-fenil)-6-(metanosulfonil-metil-amino)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



- 5 A metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-6-(metanosulfonil-metil-amino)-5-vinil-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (11 mg, 0.027 mmol) se agrega 8 mg de 20% de Pd(OH)₂/C y acetato de etilo/metanol 5/1 (5 ml). El matraz de reacción se evacua y se llena con gas hidrógeno desde un balón. Después el LCMS indica conversión a producto, la mezcla de reacción se filtra, se evapora hasta secado y se purifica por HPLC para producir metilamida de ácido 5-Etil-2-(4-fluoro-fenil)-6-(metanosulfonil- metil-amino)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico. MS (ESI) m/z 406.3 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.18 (s, 1 H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 5.79 (br s, 1 H), 3.32 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.99-2.98 (d, 3H), 2.96-2.91 (q, 2H), 1.33-1.29 (t, 3H).

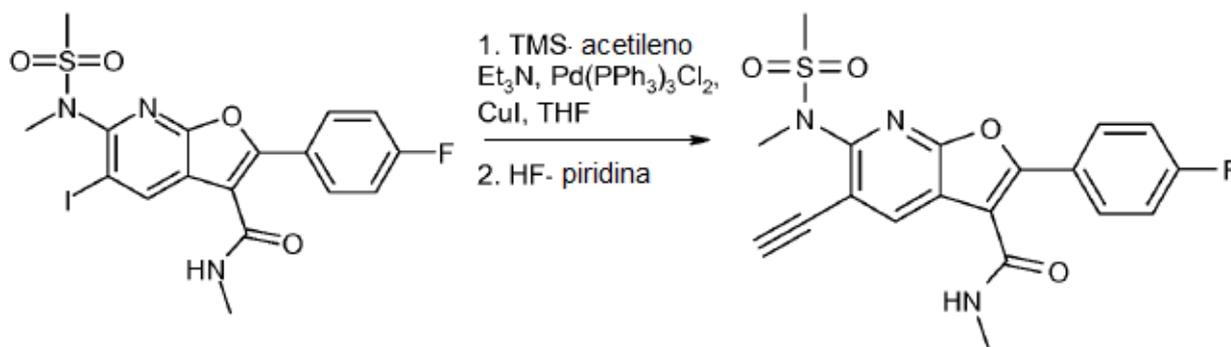
Los compuestos en la Tabla 2 se preparan en analogía al Ejemplo de Referencia 6.

10

Tabla 3

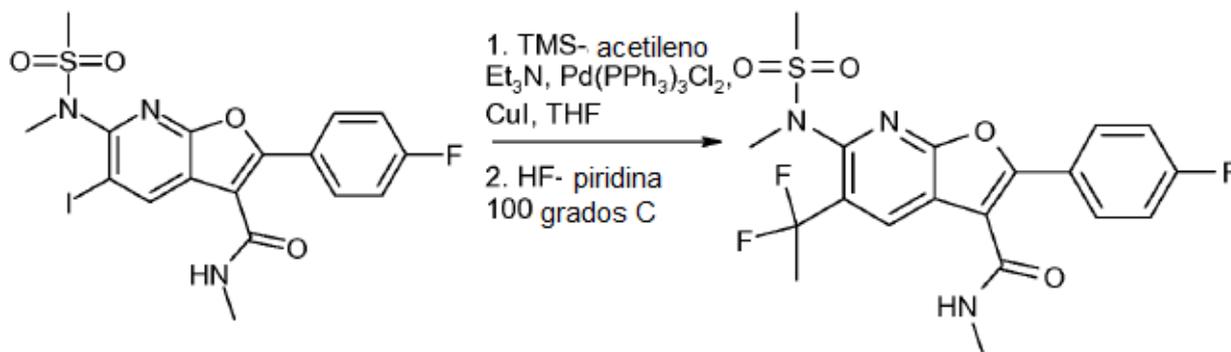
Compuesto #	Estructura	Nombre
Ej. de Ref. 6.1		2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(Nmetilmetilsulfonamido)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 6.2		2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-N-metil-6-(Nmetilmetilsulfonamido) furo[2,3-b]piridina- 3-carboxamida

Ejemplo de Referencia 7. ácido 5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(N-metilmetilsulfonamido)furo[2,3-b]piridin-5-il)pent-4-inoico, metilamida de ácido 5-Etil-2-(4-fluoro-fenil)-6-(metanosulfonil-metil-amino)-furo[2,3-b]piridina- 3-carboxílico, 5-etinil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido) furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida



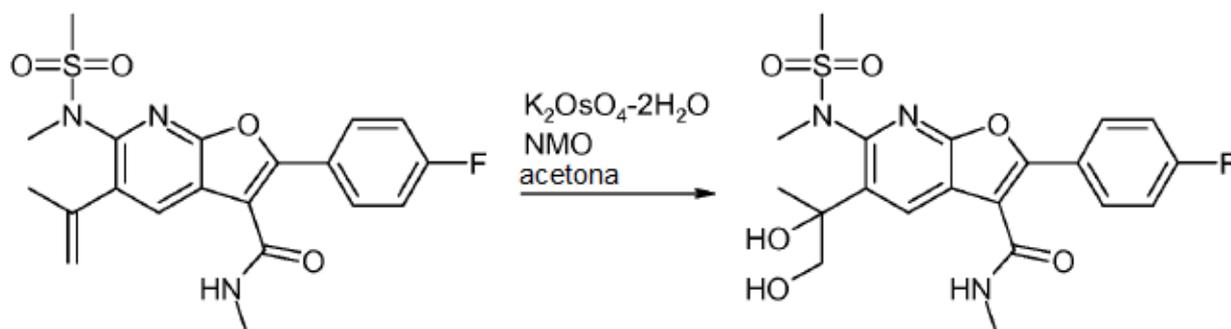
El acoplamiento con trimetilsililacetileno se realizó en analogía al Ejemplo 5 y proporcionó un residuo crudo con una porción del material que tiene el TMS sobre y una porción con el producto final que carece del TMS. El residuo crudo se toma en acetonitrilo en un tubo de polietileno y se trata con HF-piridina (3 eq), hasta el LCMS indica que el material que contiene TMS se ha convertido a producto, y en cuyo tiempo la mezcla de reacción se evapora hasta secado y se purifica por HPLC para producir 5-etinil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3- carboxamida. MS (ESI) m/z 402.1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 8.38 (s, 1 H), 8.07-8.04 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 6.82 (br s, 1 H), 3.77 (s, 1 H), 3.35 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, 3H)

Ejemplo de Referencia 8. 5-(1,1-difluoroetil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido) furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida



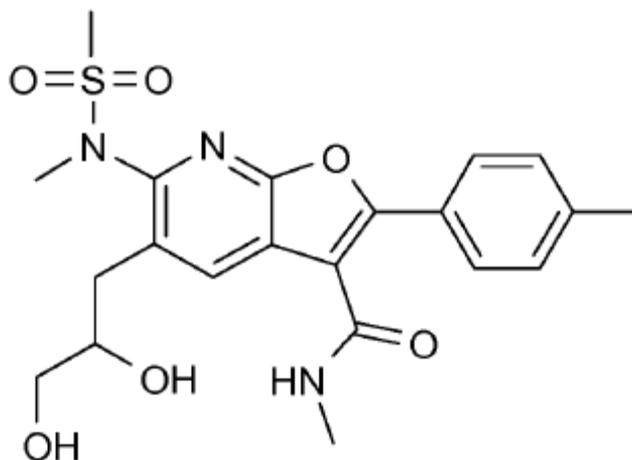
El acoplamiento con trimetilsililacetileno se realizó en analogía al Ejemplo 5 y proporcionó un residuo crudo con una porción del material que tiene el TMS en y una porción con el producto final que carece del TMS. El residuo crudo se transfirió a un tubo de polietileno y se trata con HF-piridina pura (0.1 mL) a 100°C hasta que el LCMS indicó conversión predominante a producto, y en cuyo tiempo la mezcla de reacción se evapora hasta secado y se purifica por HPLC para producir 5-(1,1-difluoroetil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida MS (ESI) m/z 442.1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 8.46 (s, 1 H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 6.88 (br s, 1 H), 3.34 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.91-2.92 (d, 3H), 2.17 (t, 3H, J = 19 Hz)

Ejemplo de Referencia 9: 5-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida



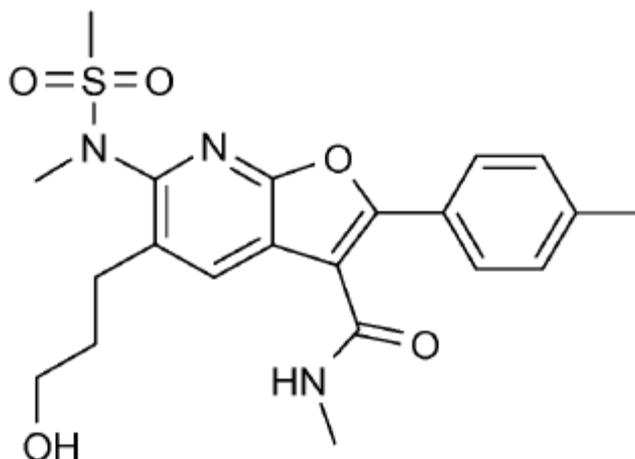
- 5 A 2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)-5-(prop-1-en-2-il)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida (11 mg, 0.026 mmol) en acetona (1 ml) se agrega NMO (9.26 mg, 0.079 mmol) y dihidrato de osmato de potasio (0.971 mg, 2.64 μ mol). Después de que el LCMS indica conversión predominante de material de partida a producto, la mezcla de reacción se purifica por HPLC para producir el compuesto del título. MS (ESI) m/z 452.0 (M+1). 2 rotámeros confirmados por 2D RMN: RMN 1 H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 8.66, 8.64 (s, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 6.88 (brs, 1H), 4.16-4.13, 4.06-4.03 (m, 1 H), 3.92, 3.88 (br s, 1 H), 3.82-3.79 (m, 1 H), 3.33, 3.32 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.15-3.02 (br s, 1 H), 2.93-2.92 (d, 3H)

Ejemplo de Referencia 9.1 5-(2,3-dihidroxiopropil)-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida



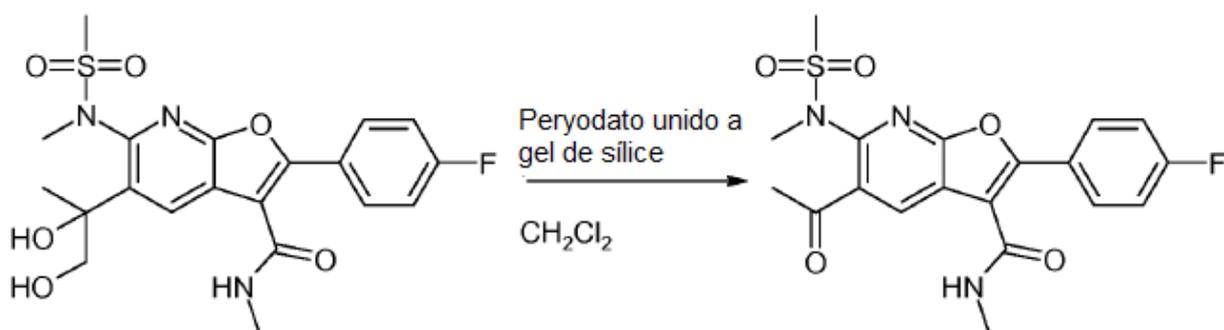
Ejemplo de Referencia 9.1 se prepara por analogía a los Ejemplos de Referencia 9 y 4.1.

Ejemplo de Referencia 9.2 5-(3-hidroxipropil)-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida



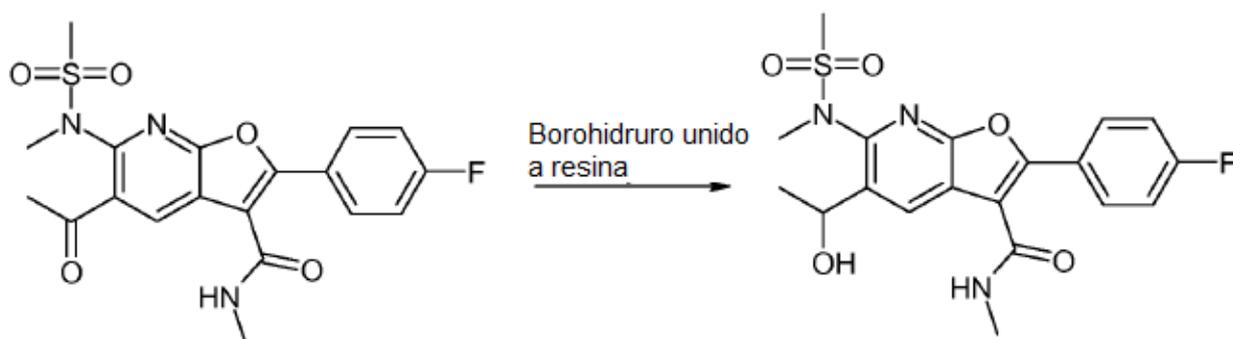
El compuesto del título se prepara por analogía a los Ejemplos 4.1 y 42 B.

Ejemplo de Referencia 10: 5-acetil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida



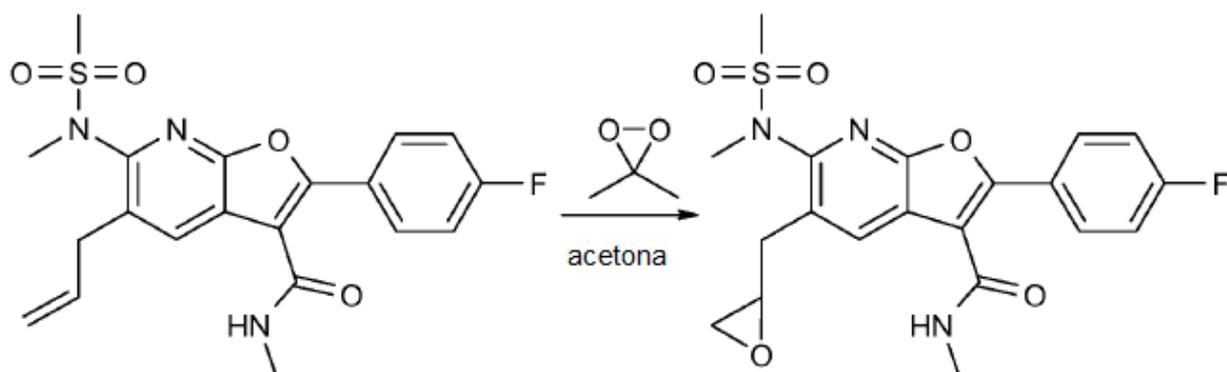
5 A 5-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida (10 mg, 0.022 mmol) se agrega peryodato de sodio unido a gel de sílice (0.667 mmol/g, 0.044 mmol, 66 mg, J. Org. Chem. 1997, 62, p.2622-2624). Después de que el LCMS indica conversión completa a producto, la mezcla de reacción se filtra y se concentra para producir el compuesto del título. MS (ESI) m/z 420.1 (M+1). RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (s, 1 H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 5.80 (br s, 1 H), 3.40 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.97-2.96 (d, 3H), 2.67 (s, 3H)

Ejemplo de Referencia 11: 2-(4-fluorofenil)-5-(1-hidroxi-etil)-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido) furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida



10 A 5-acetil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida (3 mg, 7.15 μmol) en tetrahidrofurano (0.1 ml) se agrega 10 mg de borohidruro unido a resina (Aldrich cat#328642, 2.5 mmol BH_4/g). Después de que el LCMS indica conversión completa a producto, la mezcla de reacción se filtra y se purifica por HPLC para producir el compuesto del título (1.5 mg, 50%). MS (ESI) m/z 422.3 (M+1). RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1 H), 8.03-7.99 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 5.88 (br s, 1 H), 5.55-5.53 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.06-3.05 (d, 3H), 1.61-1.60 (d, 3H)

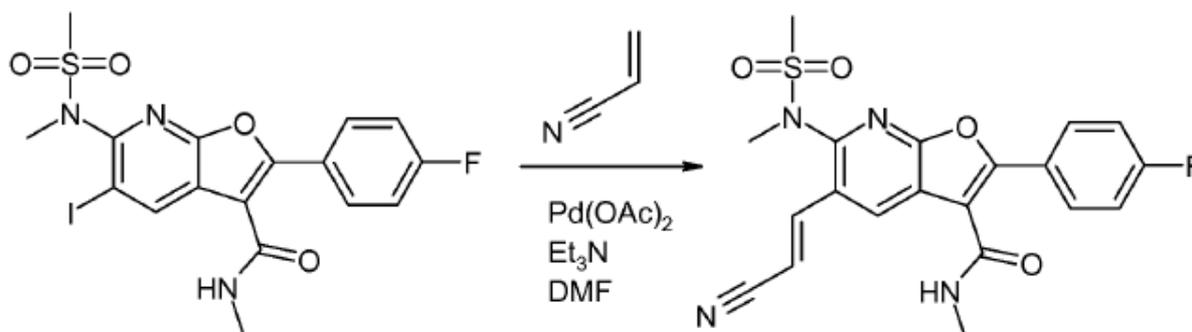
Ejemplo de Referencia 12: 2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)-5-(oxiran-2-ilmetil) furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida



20 5-aliil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida se agita con una solución de dimetildioxirano en acetona hasta que el LCMS indica conversión completa a producto. La solución se evapora hasta secado para producir el compuesto del título. MS (ESI) m/z 434.1 (M+1). RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8.23 (s, 1

H), 8.04-8.00 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 6.83 (br s, 1 H), 3.28 (s, 3H), 3.26-3.24 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.92-2.90 (d, 3H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.63-2.61 (m, 1 H)

Ejemplo de Referencia 13: (E)-5-(2-cianovinil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetsulfonamido) furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida



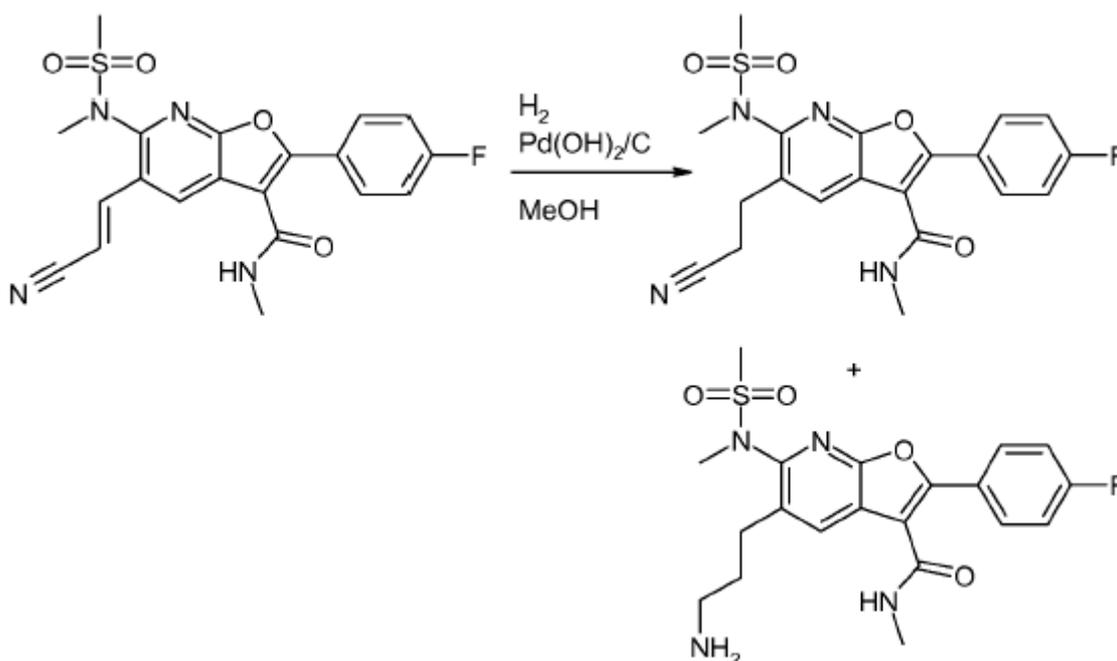
5

Metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-5-yodo-6-(metanosulfonil-metil-amino)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (10 mg, 0.020 mmol), acrilonitrilo (1.371 mg, 0.026 mmol), acetato de paladio(II) (0.446 mg, 1.987 μ mol) y trietilamina (2.77 μ l, 0.020 mmol) en DMF (1 ml) se calientan bajo irradiación de microondas a 120°C durante 40 min. Después de que el LCMS muestra conversión predominante a producto, la mezcla de reacción se concentra hasta secado, se toma en DMF, se filtra y se purifica por HPLC para producir el compuesto del título (6 mg, 0.014 mmol, 70.5% de rendimiento). MS (ESI) m/z 429.3 (M+1). RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 8.51 (s, 1 H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.94-7.89 (d, 1 H, J = 17 Hz), 7.34-7.30 (m, 2H), 6.91 (br s, 1 H), 6.30-6.26 (d, 1 H, J = 17 Hz) (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.91-2.89 (d, 3H).

10

Ejemplo de Referencia 14 y 15: 5-(2-cianoetil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetsulfonamido) furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida y 5-(3-aminopropil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetsulfonamido) furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida

15



20

(E)-5-(2-cianovinil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida (6 mg, 0.014 mmol) se agita bajo una atmósfera de balón de gas hidrógeno con 40 mg de 10% de Pd(OH)₂/C en metanol (30 ml) y THF (5 ml). Después de que se consume el material de partida y una cantidad sustancial de materiales se presenta por LCMS con ES+ consistente con la olefina reducida con el nitrilo intacto o reducida con amina, la mezcla de reacción se filtra, se concentra hasta secado y se purifica por HPLC para producir los compuestos del título. 5-(2-cianoetil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida (1 mg, 16%): MS (ESI) m/z 431.1 (M+1). RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 8.24 (s, 1 H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 6.81 (br s, 1

H), 3.32 (s, 3H), 3.27-3.15 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.92-2.90 (d, 3H), 2.87-2.82 (m, 2H) 5-(3-aminopropil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida (0.32 mg, 5%): MS (ESI) m/z 435.1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 8.16 (s, 1H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 6.88 (brs, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.95-2.93 (m, 2H), 2.92-2.91 (d, 3H), 2.73-2.70 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 2H)

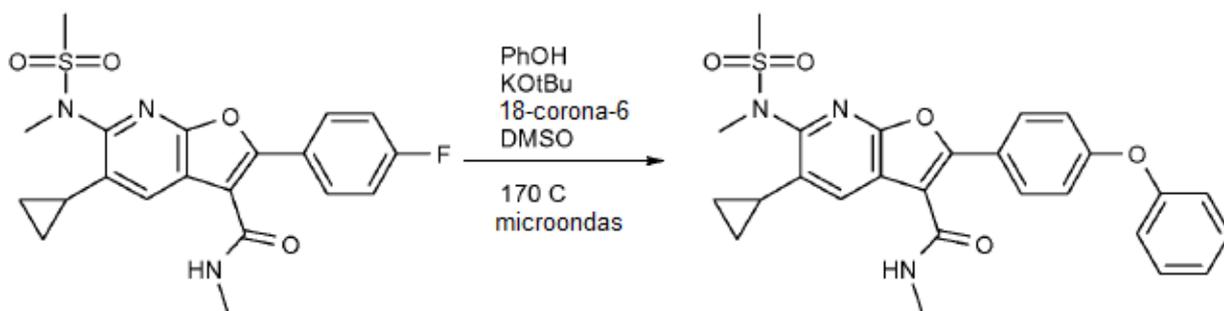
5 Los compuestos en la Tabla 4 se preparan en analogía al Ejemplo de Referencia 14.

Tabla 4

Ej. #	Estructura	Nombre
Ej. de Ref. 14.1		5-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoyl)-6-(N-metilmetilsulfonamido)furo[2,3-b]piridin-5-il)pentilcarbamato de tert-butilo
Ej. de Ref. 14.2		5-(5-aminopentil)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 14.3		metilamida de ácido 5-(5-Acetilamino-pentil)-2-(4-fluoro-fenil)-6-(metanosulfonilmetil-amino)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico

10 En la preparación del Ejemplo de Referencia 14.1, el grupo butiloxicarbonilo (Boc) se elimina parcialmente durante la reacción Heck. Los compuestos con y sin el grupo Boc mediante HPLC y se reducen para dar 14.1 y 14.2. El Ejemplo de Referencia 14.3 se prepara mediante reacción de Ejemplo de Referencia 14.2 con anhídrido acético.

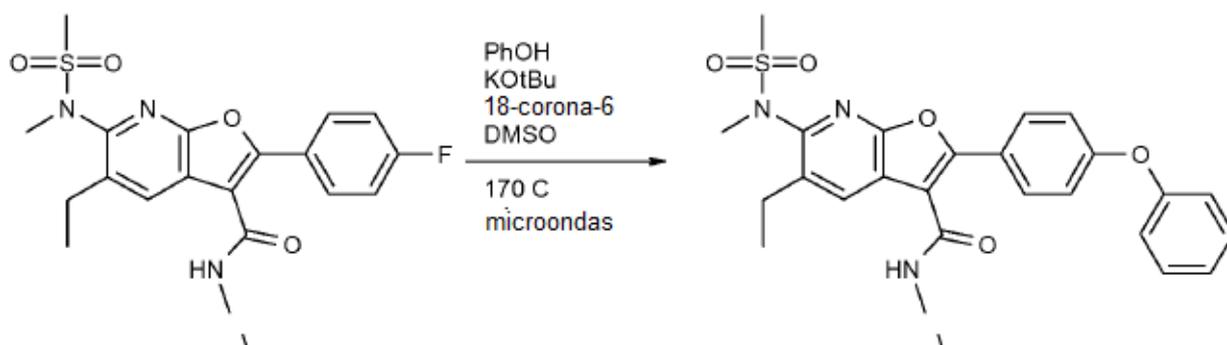
Ejemplo de Referencia 16: 5-ciclopropil-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)-2-(4-fenoxifenil)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida.



15 **Ejemplo de Referencia 16** se prepara en analogía al procedimiento descrito en Tetrahedron Letters, 46 (2005), 7823-7826. El compuesto del ejemplo 1, metilamida de ácido 5-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-(metanosulfonil-metil-

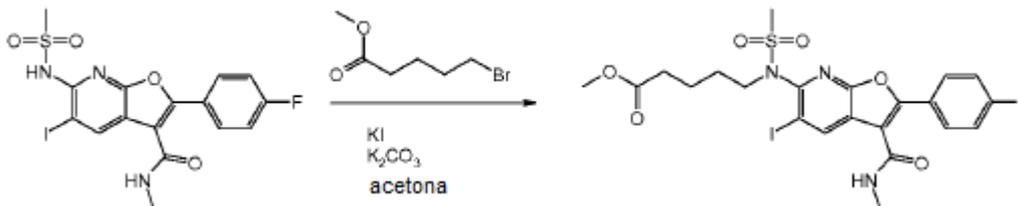
5 amino)-furo[2,3- b]piridina-3-carboxílico (4 mg, 0.0096 mmol), se calienta a 170 grados C bajo irradiación de microondas durante 10 min con fenol (3.6 mg, 0.038 mmol), tert-butóxido de potasio (4.3 mg, 0.038 mmol), 18-corona-6 (10.1 mg, 0.038 mmol) en DMSO (0.2 mL). La purificación por HPLC proporciona 5-ciclopropil-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)-2-(4-fenoxifenil) furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida (1 mg, 15%) MS (ESI) m/z 492.3 (M+1). Tiempo de retención = 1.59 min, Método A.

Ejemplo de Referencia 17: 5-etil-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)-2-(4-fenoxifenil)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida



10 **Ejemplo de Referencia 17** se prepara del ejemplo 6, 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido) furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida, en analogía al Ejemplo 16. MS (ESI) m/z 480.2 (M+1). Tiempo de retención = 1.59 min, Método A.

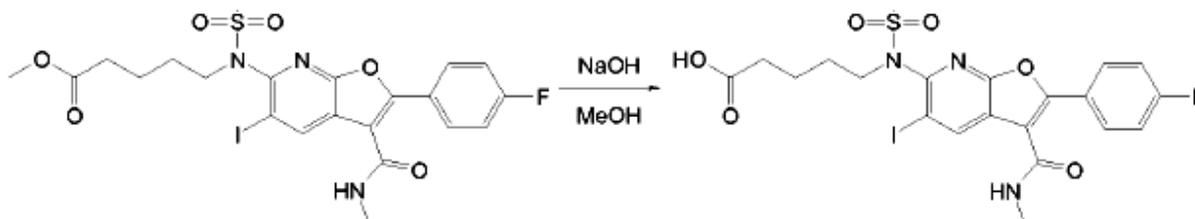
Ejemplo 18: éster de metilo de ácido 5-[[2-(4-Fluoro-fenil)-5-yodo-3-metilcarbamoil-furo[2,3-b]piridin-6-il]-metanosulfonil-amino]-pentanoico



15 A metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-5-yodo-6-metanosulfonil-amino-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (300 mg, 0.613 mmol), K₂CO₃ (169 mg, 1.226 mmol), KI (1018 mg, 6.13 mmol), y 5-bromopentanoato de metilo (250 µl, 1.747 mmol) se agrega acetona (3066 µl) y la mezcla de reacción se agita a 60°C durante la noche. La acetona se elimina bajo N₂ y la mezcla se toma en 2 mL 1:1:1 de DMF/H₂O/ACN y se filtra con un filtro PTFE de 0.45 µ. Se consigue la purificación mediante HPLC de fase inversa con una columna C8 con 40-80% de MeOH (0.1% de TFA)/H₂O (0.1% de TFA). MS (ESI) m/z 604.0 (M+1). Tiempo de retención = 1.48 min, Método A. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ d ppm 8.77 (s, 1 H), 7.96 (t, 2H), 7.19-7.36 (m, 2H), 5.80 (brs, 1H), 3.68 (t, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.97 (d, 3H), 2.29 (t, 2H), 1.69-1.79 (m, 2H), 1.42 (s, 2H)

20

Ejemplo 19: ácido 5-[[2-(4-Fluoro-fenil)-5-yodo-3-metilcarbamoil-furo[2,3-b]piridin-6-il]-metanosulfonil-amino]-pentanoico



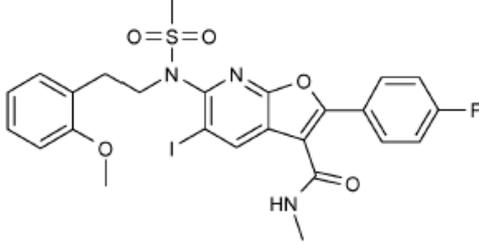
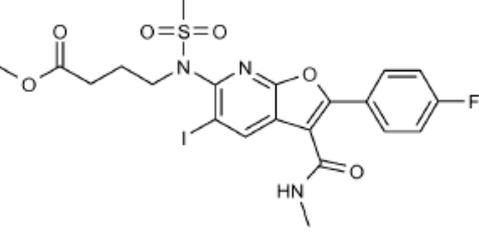
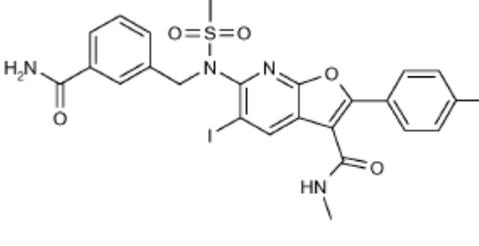
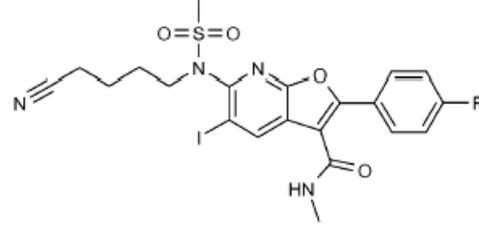
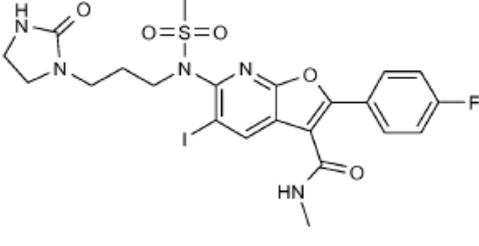
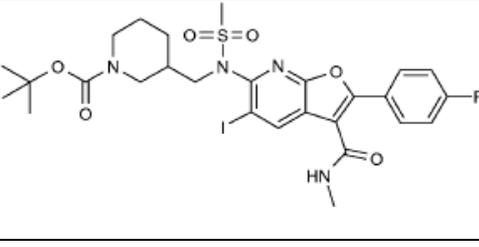
25 A éster de metilo de ácido 5-[[2-(4-Fluoro-fenil)-5-yodo-3-metilcarbamoil-furo[2,3-b]piridin-6-il]-metanosulfonil-amino]-pentanoico (14 mg, 0.023 mmol) en 1 mL de MeOH se agrega NaOH (1N) (0.070 ml, 0.070 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentra bajo N₂ y se extrae de HCl 1 N con EtOAc.

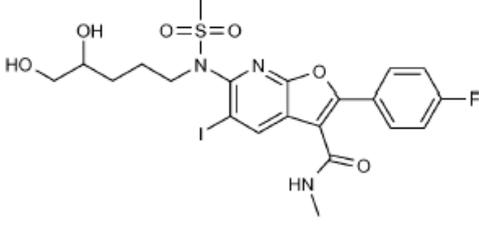
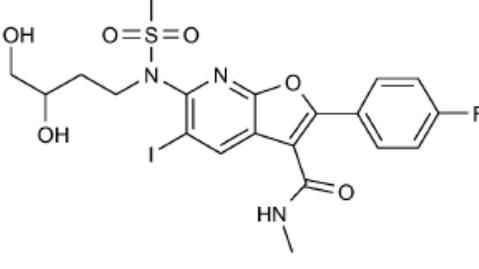
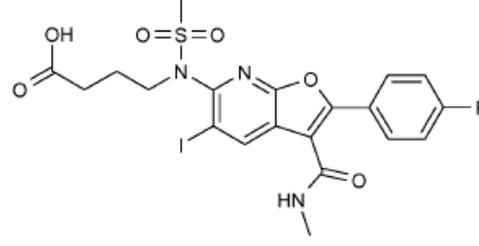
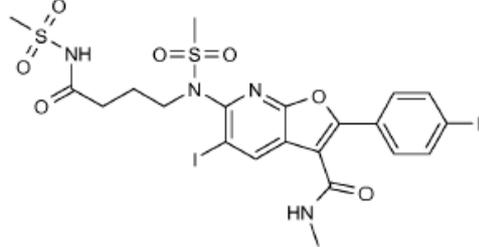
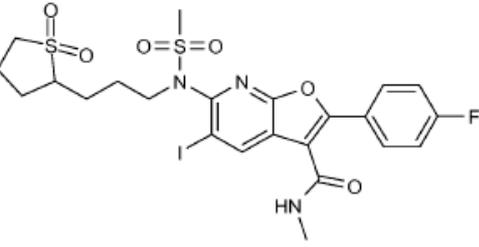
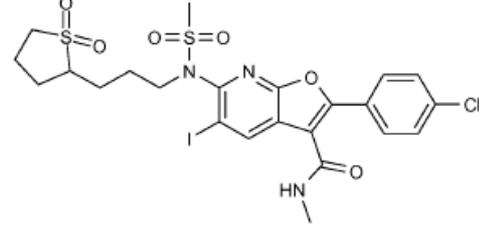
Se consigue la purificación mediante HPLC de fase inversa con una columna C18 y 2-20% de ACN/agua con NH_4OH 5 mM durante 20 minutos. 13 mg (100%) MS (ESI) m/z 590.3 (M+1). Tiempo de retención = 1.03 min, Método A. RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.62 (s, 1H), 8.00 (t, 2H), 7.27-7.35 (m, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.14 (t, 2H), 1.47-1.73 (m, 4H)

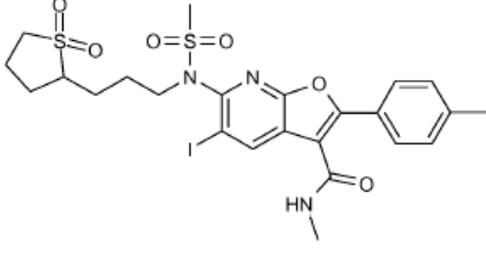
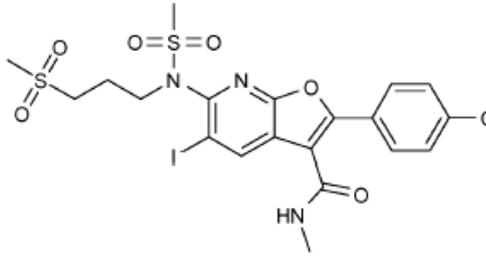
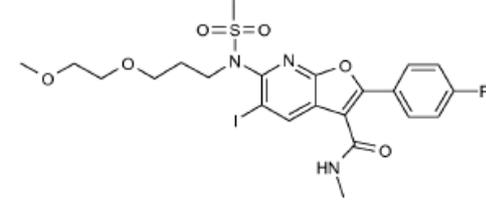
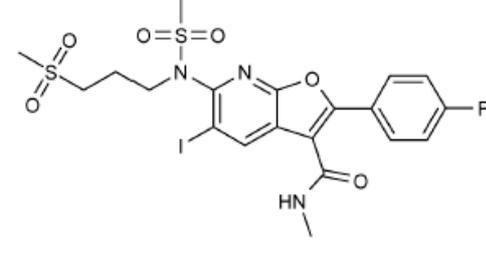
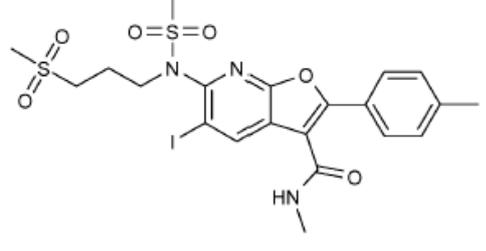
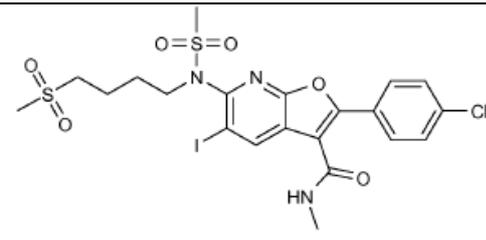
5 Los compuestos en la Tabla 5 se elaboran en analogía al Ejemplo 18.

Tabla 5

Ej. #	Estructura	Nombre
Ej. de Ref. 18.1		2-(4-fluorofenil)-6-(N-(2-hidroxiethyl)metilsulfonamido)-5-yodo-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 18.2		6-(N-(3-cianopropil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 18.3		6-(N-(but-3-enil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
18.4		2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(N-(2-morfolinoetil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 18.5		2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(N-(pent-4-enil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida

Ej. #	Estructura	Nombre
18.6		2-(4-fluorofenil)-5-yodo-6-(N-(2-metoxifenetil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
18.7		4-(N-(2-(4-fluorofenil)-5-yodo-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butanoato de metilo
18.8		6-(N-(3-carbamoilbencil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
18.9		6-(N-(4-cianobutil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
18.91		2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(N-(3-(2-oxoimidazolidin-1-il)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
18.92		3-((N-(2-(4-fluorofenil)-5-yodo-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

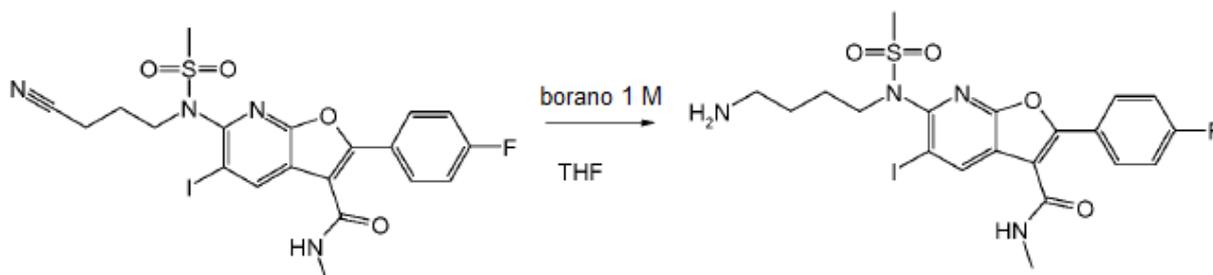
Ej. #	Estructura	Nombre
Ej. de Ref. 18.93		6-(N-(4,5-dihidroxi-pentil)metilsulfo namido)-2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 18.94		6-(N-(3,4-dihidroxi-butil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
18.95		ácido 4-(N-(2-(4-fluorofenil)-5-yodo-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butanoico
18.96		2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(N-(4-(metilsulfonamido)-4-oxobutil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
18.97		metilamida de ácido 6-([3-(1,1-Dioxo-tetrahidrotiofen-2-il)-propil]-metanosulfonyl-amino)-2-(4-fluorofenil)-5-yodo-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico
18.98		metilamida de ácido 2-(4-Cloro-fenil)-6-([3-(1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-2-il)-propil]-metanosulfonylamino)-5-yodo-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico

Ej. #	Estructura	Nombre
18.99		metilamida de ácido 6-[[3-(1,1-Dioxo-tetrahidrotiofen-2-il)-propil]-metanosulfonyl-amino]-5-yodo-2-ptolil-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico
18.991		2-(4-clorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(N-(3-(metilsulfonyl)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 18.992		2-(4-fluorofenil)-5-yodo-6-(N-(3-(2-metoxietoxi)propil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
18.993		2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(N-(3-(metilsulfonyl)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
18.994		5-yodo-N-metil-6-(N-(3-(metilsulfonyl)propil)metilsulfonamido)-2-ptolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
18.995		2-(4-clorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(N-(4-(metilsulfonyl)butil)metil sulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida

Ej. #	Estructura	Nombre
18.996		5-yodo-N-metil-6-(N-(4-(metilsulfonyl)butil)metil sulfonamido)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
18.997		2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(N-(4-(metilsulfonyl)butil)metil sulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 18.998		2-(4-fluorofenil)-6-(N-(4-hidroxipentil)metilsulfonamido)-5-yodo-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
18.999		ácido 2-(2-(N-(5-yodo-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)etil) ciclopentanocarboxílico
18.9991		ácido 2-(3-(N-(5-yodo-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil)ciclopentanocarboxílico

En los Ejemplos de Referencia 18.93 y 18.94, se realiza una dihidroxilación en la última etapa en analogía al Ejemplo 9. Por ejemplo en 18.95, se realiza una hidrólisis en la última etapa en analogía al Ejemplo 19. El Ejemplo 18.96 se deriva de un acoplamiento HATU de metanosulfonamida y el Ejemplo 18.95 en analogía a 4.3. En el ejemplo de Referencia 18.998, la etapa de alquilación se realiza con el éter de tert-butil-dimetilsililo (TBS) del alcohol secundario, y el éter de TBS se elimina mediante tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio para dar 18.998. Los Ejemplos 18.999 y 18.9991 se preparan por analogía a los Ejemplos 29.3 y 29.4.

Ejemplo 20: metilamida de ácido 6-[(4-Amino-butil)-metanosulfonyl-amino]-2-(4-fluoro-fenil)-5-yodo-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



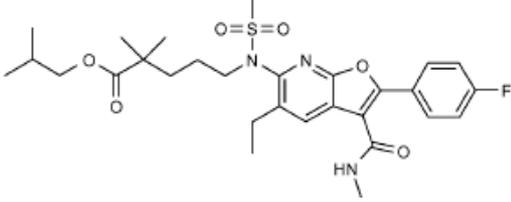
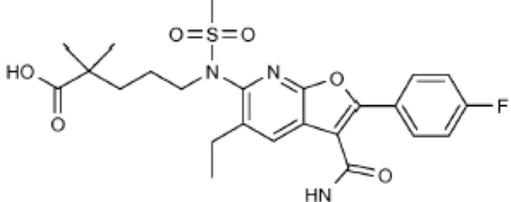
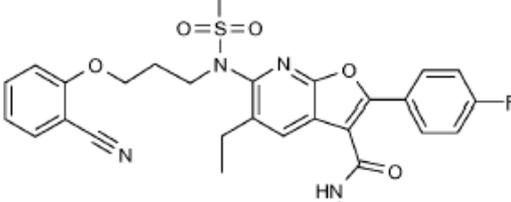
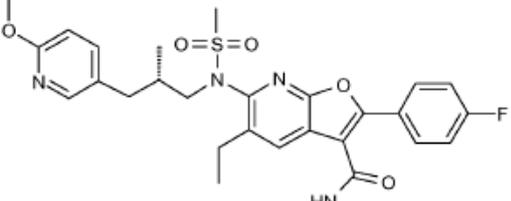
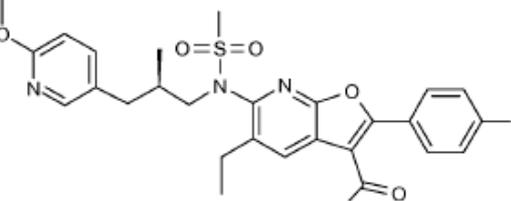
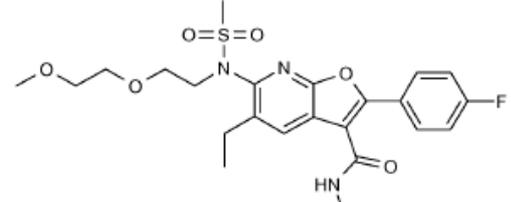
5 A la metilamida de ácido 6-[(3-Ciano-propil)-metanosulfonyl-amino]-2-(4-fluoro-fenil)-5-yodo-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (11 mg, 0.020 mmol) a 0°C se agrega 0.5 mL de Borano 1 N en THF y se agita a 0°C 5 min luego se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se detiene con HCl 1 N y THF se elimina con una corriente de N₂. Se consigue la purificación mediante HPLC de fase inversa con una columna C8 con 10-50%

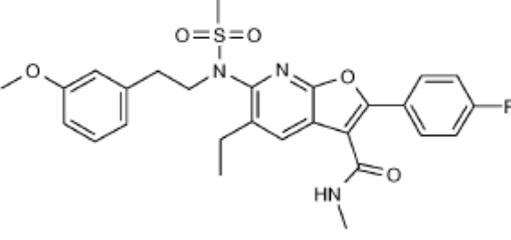
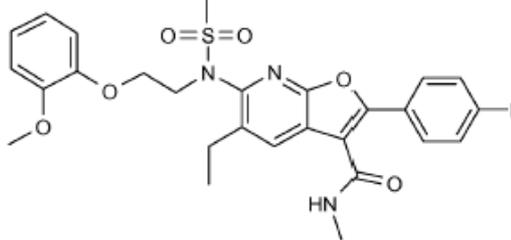
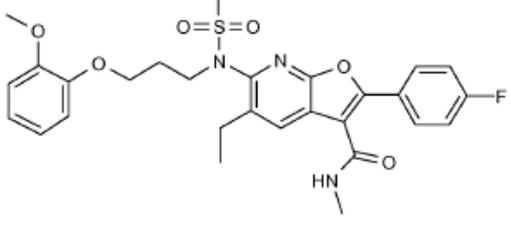
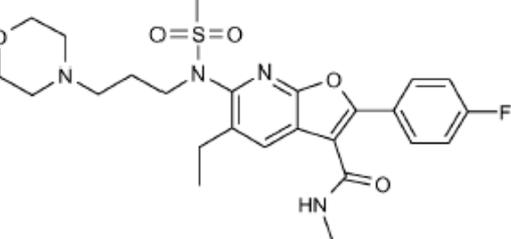
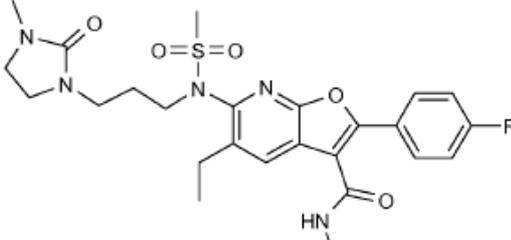
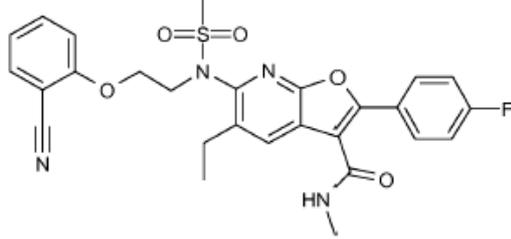
ACN/H₂O (0.1% de NH₄OH) para dar 5 mg del compuesto del título. MS (ESI) m/z 561.0 (M+1). Tiempo de retención = 1.00 min, Método A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 8.71 (s, 1 H), 8.02-8.07 (m, 2H), 7.95 (t, 2H) 3.74 (t, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.91 (d, 3H), 2.13-2.54 (m, 6H)

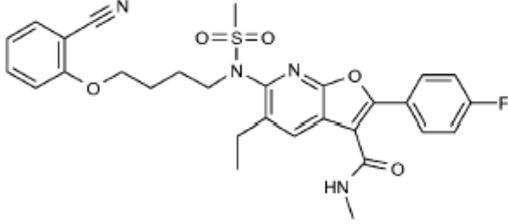
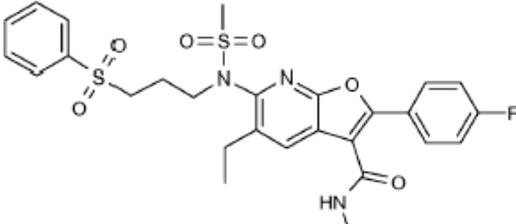
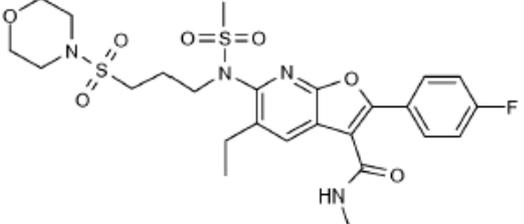
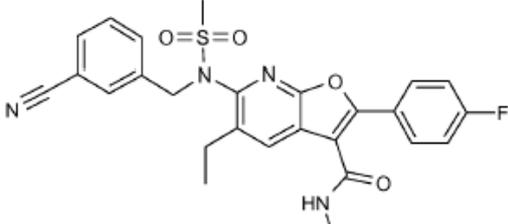
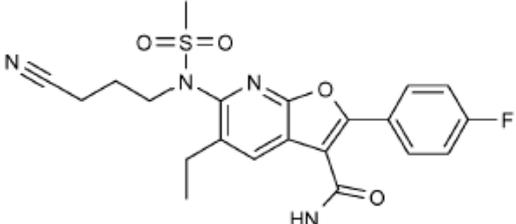
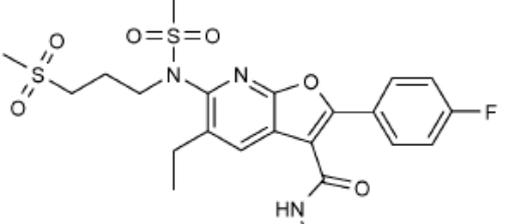
10 Los ejemplos en la Tabla 6 se preparan en analogía al Ejemplo 18, con la excepción de que la sulfonamida que se alquila primero se convierte de ariloyoduro a aril-etil mediante alquilación de bencilbromuro en analogía al procedimiento para elaborar 18 y hidrogenación/hidrógeno lisis en analogía al procedimiento utilizado para elaborar el Ejemplo de Referencia 6.

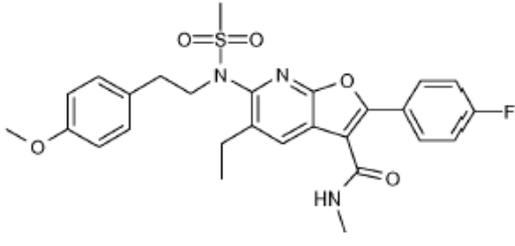
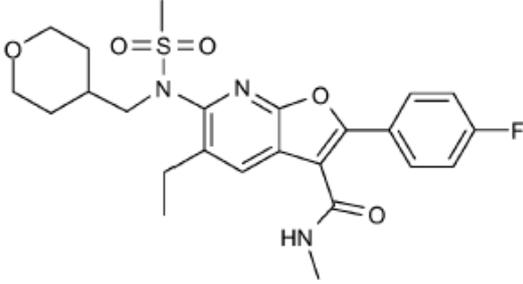
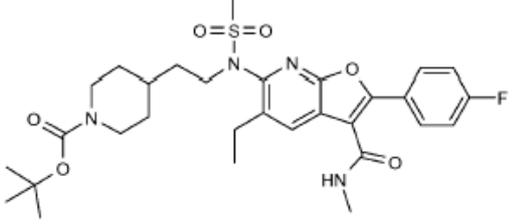
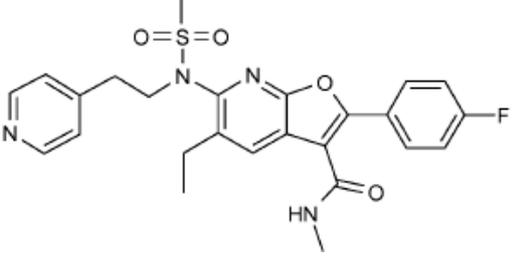
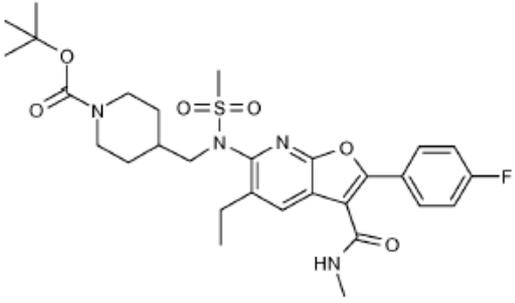
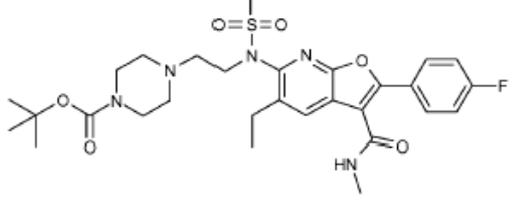
Tabla 6

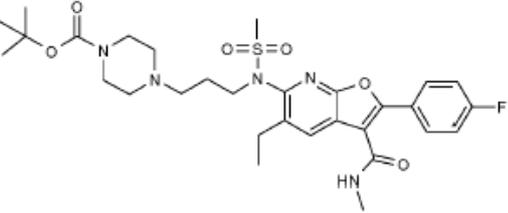
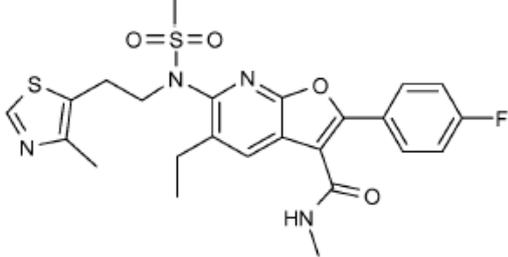
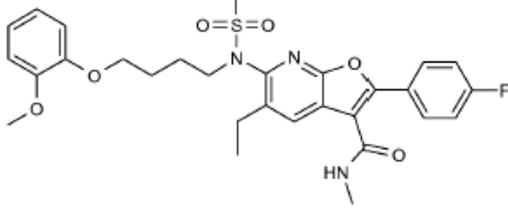
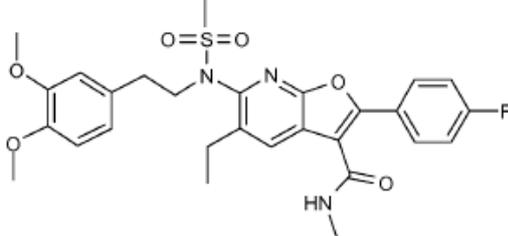
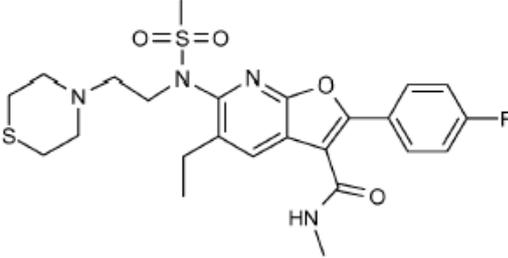
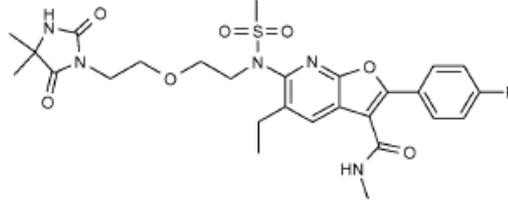
Ej.#	Estructura	Nombre
21		5-(N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoato de metilo
21.1		4-(N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butanoato de metilo
21.2		ácido 5-(N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico

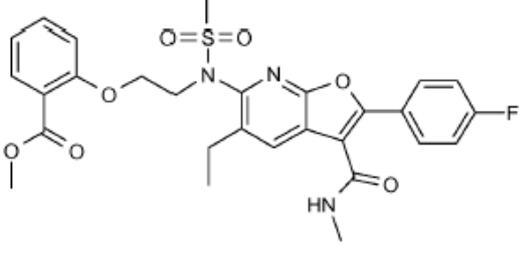
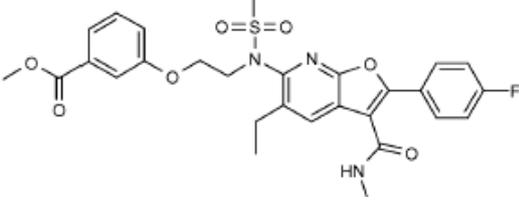
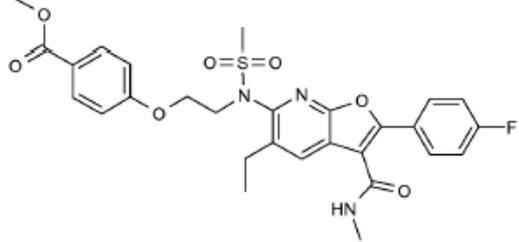
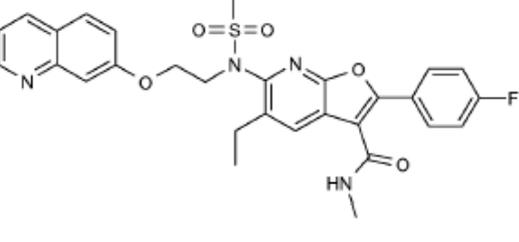
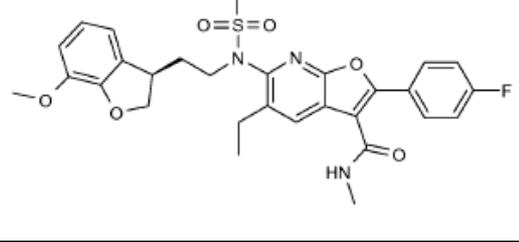
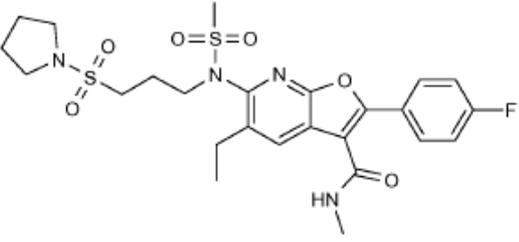
Ej.#	Estructura	Nombre
21.3		5-(N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2,2-dimetilpentanoato de isobutilo
21.4		ácido 5-(N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2,2-dimetilpentanoico
21.5		6-(N-(3-(2-cianofenoxi)propil)metilsulfonamido)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
21.6		(S)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-metilpropil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
21.7		(R)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-metilpropil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 21.8		5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(2-(2-metoxietoxi)etil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida

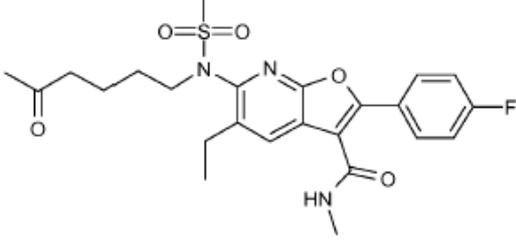
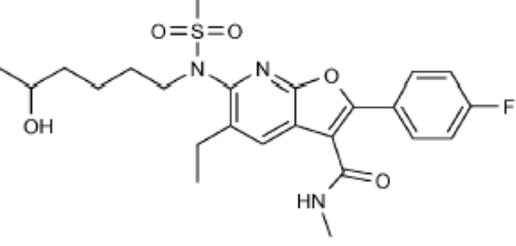
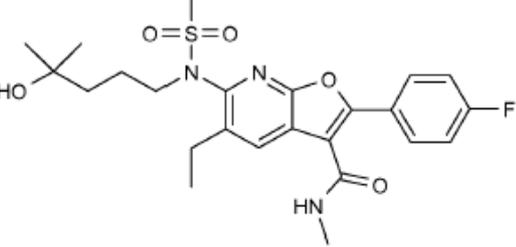
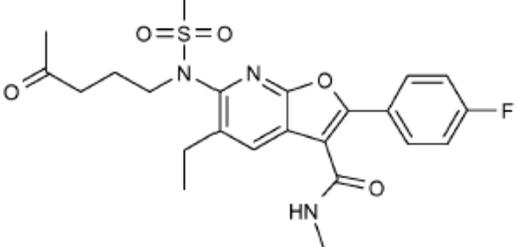
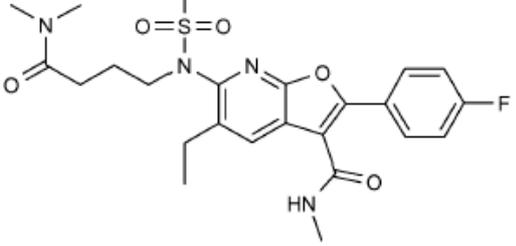
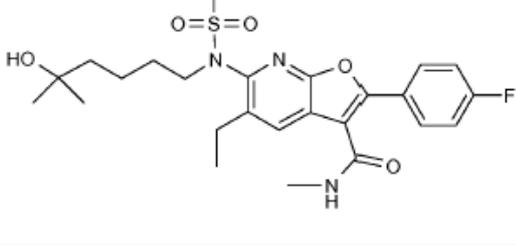
Ej.#	Estructura	Nombre
21.9		5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(3-metoxifenetil)metil sulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
21.91		5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(2-(2-metoxifenoxi)etil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
21.92		5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(3-(2-metoxifenoxi)propil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
21.93		5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-morfolinopropil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
21.94		5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(3-metil-2-oximidazolidin-1-il)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
21.95		6-(N-(2-(2-cianofenoxi)etil)metilsulfonamido)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida

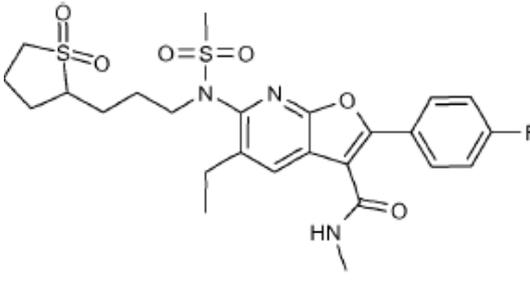
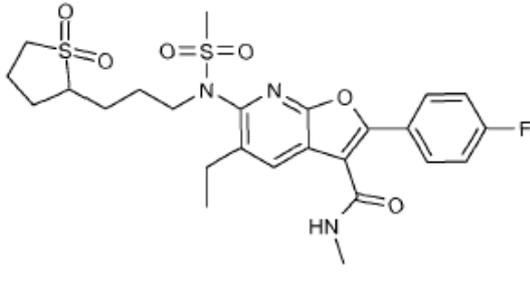
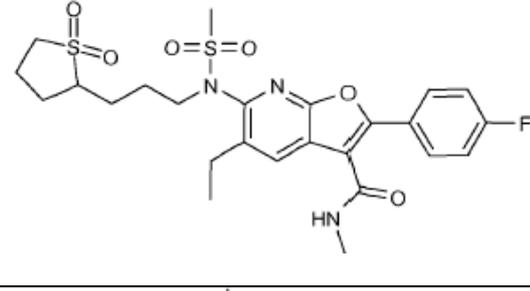
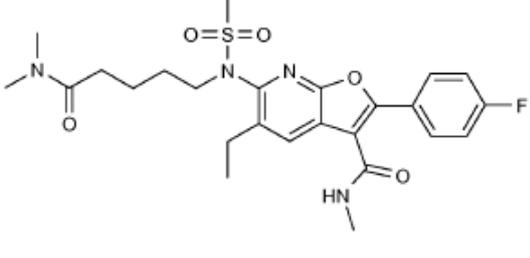
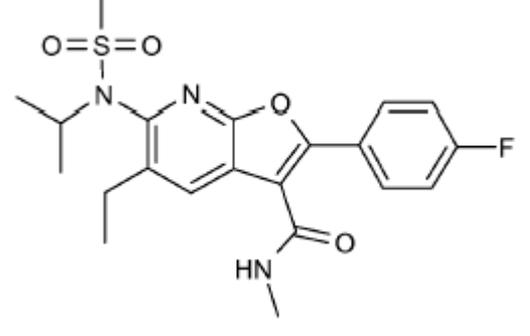
Ej.#	Estructura	Nombre
21.96		6-(N-(4-(2-cianofenoxi)butil)metilsulfonamido)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
21.97		5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(fenilsulfonil)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
21.98		5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(morfolinosulfonil)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
21.99		6-(N-(3-cianobencil)metilsulfonamido)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
21.991		6-(N-(3-cianopropil)metilsulfonamido)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
21.992		5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(metilsulfonil)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida

Ej.#	Estructura	Nombre
21.993		5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(4-metoxifenetil)metil sulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
21.994		5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
21.995		4-(2-(N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)etil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo
21.996		5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(2-(piridin-4-il)etil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
21.997		4-((N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo
21.998		4-(2-(N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)etil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

Ej.#	Estructura	Nombre
21.999		4-(3-(N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo
22.		5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(2-(4-metiltiazol-5-il)etil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
22.1		5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(4-(2-metoxifenoxi)butil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
22.2		6-(N-(3,4-dimetoxifenetil)metilsulfonamido)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
22.3		5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(2-tiomorfolinoetil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
22.4		6-(N-(2-(2-(4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)etoxi)etil)metilsulfonamido)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida

Ej.#	Estructura	Nombre
22.5		2-(2-(N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)etoxi)benzoato de metilo
22.6		3-(2-(N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)etoxi)benzoato de metilo
22.7		4-(2-(N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)etoxi)benzoato de metilo
22.8		5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(2-(quinolin-7-iloxi)etil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
22.9		(R)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(2-(7-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano-3-il)etil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
22.91		5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)propil)metilsulfonamido) furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida

Ej.#	Estructura	Nombre
22.92		5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(5-oxohexil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 22.93		5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(5-hidroxi-hexil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 22.94		5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(4-hidroxi-4-metilpentil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
22.95		5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(4-oxopentil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
22.96		6-(N-(4-(dimetilamino)-4-oxobutil)metilsulfonamido)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 22.97		5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(5-hidroxi-5-metilhexil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida

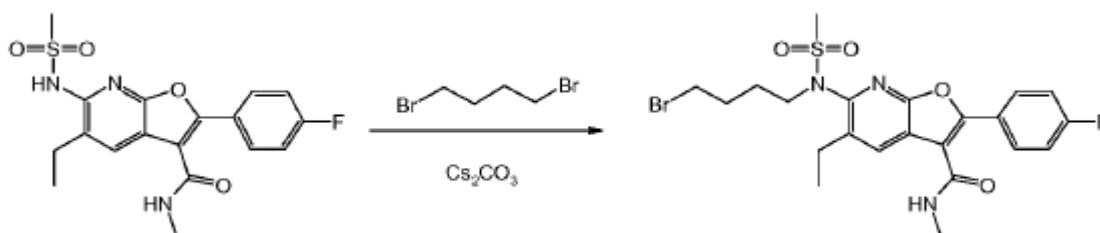
Ej.#	Estructura	Nombre
22.98		metilamida de ácido 6-[[3-(1,1-Dioxo-tetrahydro-1λ ⁵ datiofen-2-il)-propil]-metanosulfonil-amino]-5-etil-2-(4-fluoro-fenil)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico
22.99	<p>Pico de enantiómero 1</p> 	metilamida de ácido 6-[[3-(1,1-Dioxo-tetrahydro-1λ ⁵ datiofen-2-il)-propil]-metanosulfonil-amino]-5-etil-2-(4-fluoro-fenil)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico
22.991	<p>Pico de Enantiómero 2</p> 	metilamida de ácido 6-[[3-(1,1-Dioxo-tetrahydro-1λ ⁵ datiofen-2-il)-propil]-metanosulfonil-amino]-5-etil-2-(4-fluoro-fenil)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico
22.992		6-(N-(5-(dimetilamino)-5-oxopentil)metilsulfonamido)-5-etil-2-(4- fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 22.993		5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-isopropilmetilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida

Ej.#	Estructura	Nombre
22.994		metilamida de ácido 6-([2-(1,1-Dioxo-1,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-2-il)-etil]-metanosulfonyl-amino)-5- etil-2-(4-fluoro-fenil)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico
22.995		5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(2-(N-metilfenilsulfonamido) etil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
22.996		5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
22.997		6-(N-(3-cloropropil)metilsulfonamido)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida

En los Ejemplos 21.2 y 21.4, los ésteres de ejemplos 21.1 y 21, se hidrolizan en analogía al Ejemplo 19. En los Ejemplos 22.96 y 22.992, los ácidos en los Ejemplos 21.2 y 21.4 se acoplan con dimetilamina en analogía al Ejemplo de Referencia 4.3. En el ejemplo de Referencia 22.93, la cetona del ejemplo 22.92 se reduce en analogía al Ejemplo de Referencia 11. Ejemplos de Referencia 22.94 y 22.97 se derivan de adición de metil-Grignard a los ésteres de ejemplos 21.1 y 12, y el ejemplo 22.95 es un subproducto obtenido durante la adición de metil-Grignard al éster del ejemplo 21.1. El racemato del ejemplo 22.98 se resuelve en enantiómeros individuales mediante HPLC quiral sobre una columna IC 20x250 mm con 18 mL/min 50% de heptano 50% de etanol: el Ejemplo 22.99 se eluye a 12.53 min y el ejemplo 22.991 se eluye a 14.85 min.

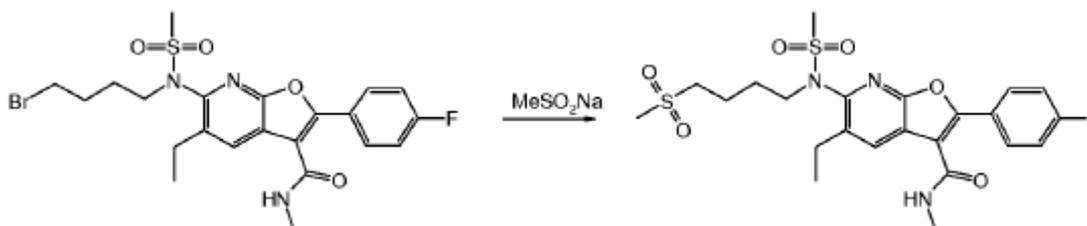
5 **Ejemplo 23:** metilamida de ácido 5-Etil-2-(4-fluoro-fenil)-6-[metanosulfonyl-(4-metanosulfonyl-butyl)-amino]-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico

A. metilamida de ácido 6-[(4-Bromo-butyl)-metanosulfonyl-amino]-5-etil-2-(4-fluoro-fenil)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



- 5 Metilamida de ácido 5-Etil-2-(4-fluoro-fenil)-6-metanosulfonil-amino-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (60 mg, 0.153 mmol), 1,4-dibromobutano (662 mg, 3.07 mmol) y carbonato de cesio (52.4 mg, 0.161 mmol) en DMA (766 μ L) se calientan durante 15 min a 120°C en microondas. 1 mL de CAN y se agrega 0.5 mL de agua y la mezcla se filtra con un filtro de PTFE de 0.45 μ . Se consigue la purificación mediante HPLC de fase inversa con una columna C8 con 20-100% de CAN/H₂O (0.1% de TFA) durante 15 min se mantiene 5 min para dar metilamida de ácido 6-[(4-Bromo-butil)-metanosulfonil-amino]-5-etil-2-(4-fluoro-fenil)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (40.1 mg, 50%) MS (ESI) m/z 527.8 (M+1). Tiempo de retención = 1.78 min, Método A.

- 10 B. metilamida de ácido 5-Etil-2-(4-fluoro-fenil)-6-[metanosulfonil-(4-metanosulfonil-butil)-amino]-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico

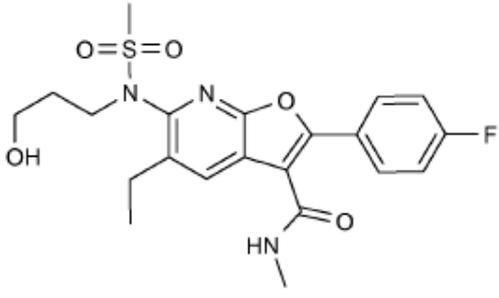
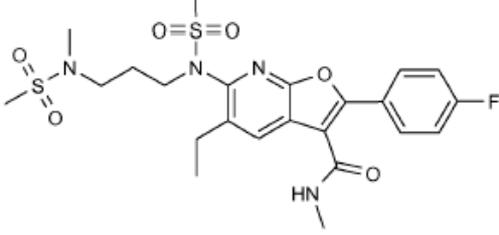
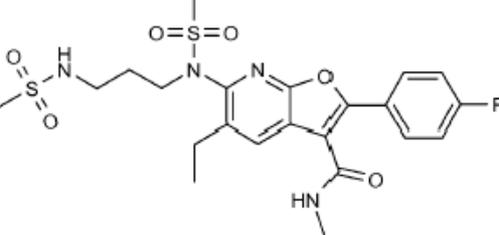
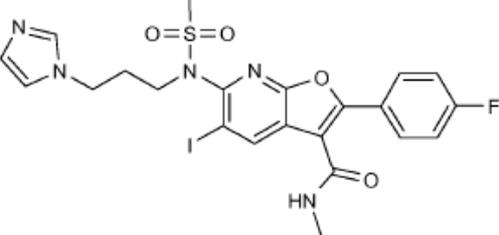
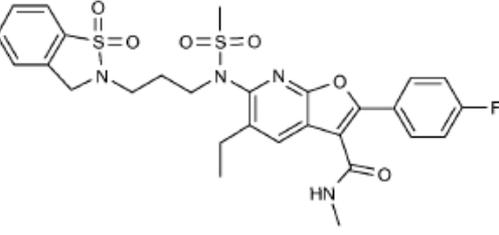
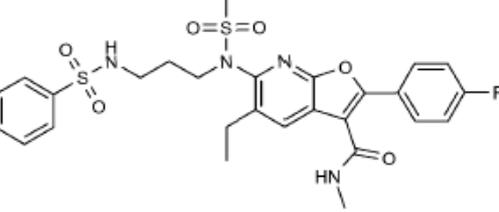


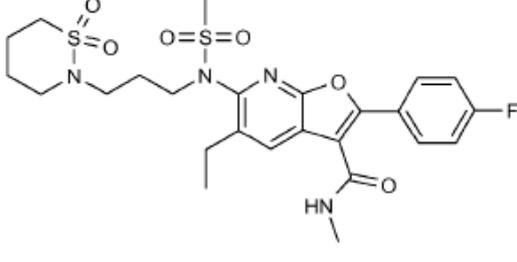
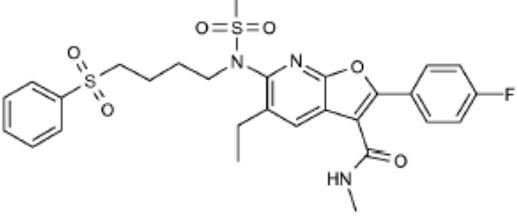
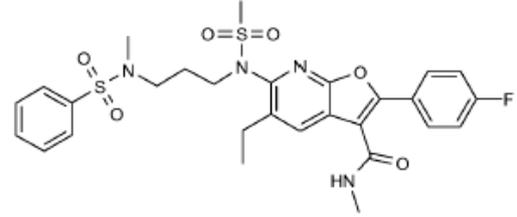
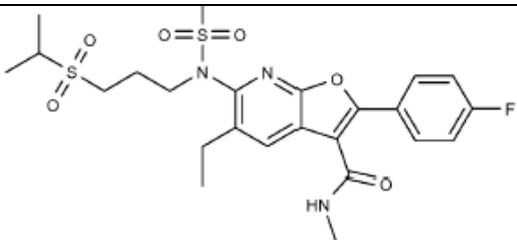
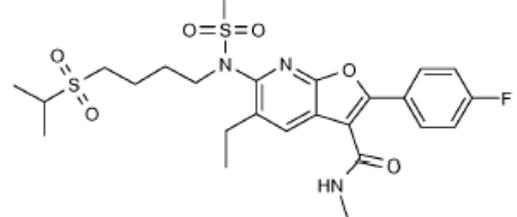
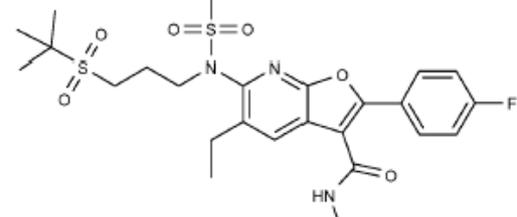
- 15 Metilamida de ácido 5-Etil-2-(4-fluoro-fenil)-6-metanosulfonil-amino-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (5 mg, 9.50 μ mol) y metanosulfinato (9.70 mg, 0.095 mmol) se agitan en DMA (300 μ L) durante la noche a temperatura ambiente. Se agrega 1 ml de CAN y 0.5 mL de agua y se filtra con un filtro 0.45 μ . Se consigue la purificación mediante HPLC de fase inversa con una columna C8 con 20-100% de CAN/agua (0.1% de NH₄OH) durante 30 minutos (elución a 10.2 min) para dar 5 mg (100%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 526.0 (M+1). Tiempo de retención = 1.41 min, Método A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 1.33 (2H, t) 1.55-1.65 (m, 2H) 1.78-1.89 (m, 2H) 2.41-2.18 (m, 2H) 2.83 (s, 3H) 2.92 (d, 3H) 2.90-3.04 (m, 2H) 3.10 (s, 3H) 3.77 (t, 2H) 6.85 (br s, 1 H) 7.35 (t, 2H) 8.04 (t, 2H) 8.18 (s, 1 H)

- 20 Los compuestos en la Tabla 7 se preparan en analogía al Ejemplo 23.

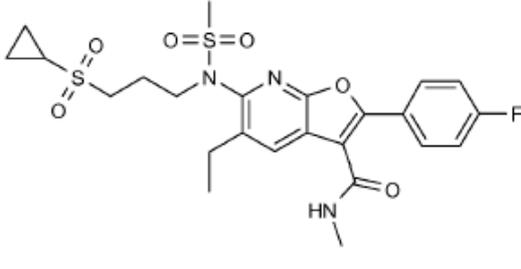
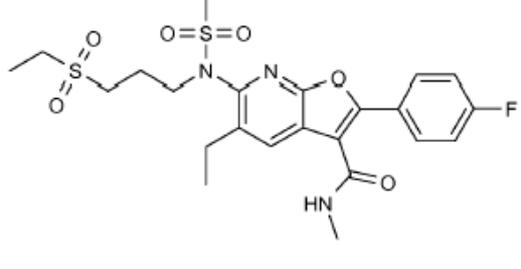
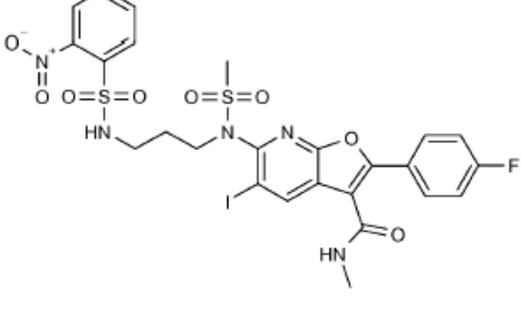
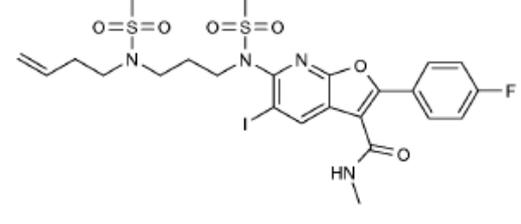
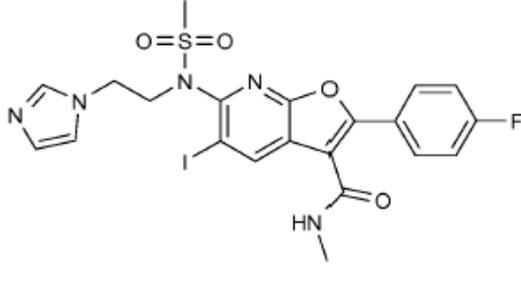
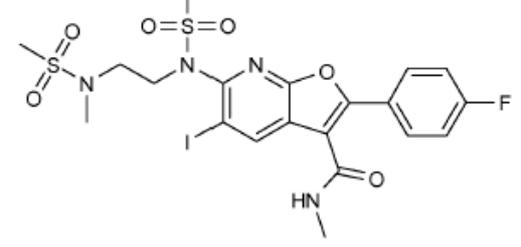
Tabla 7

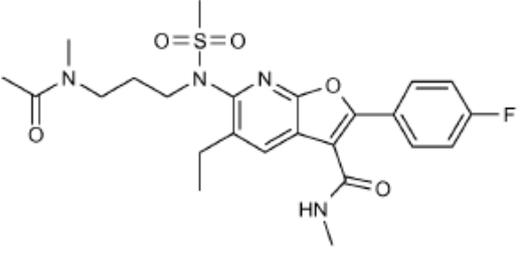
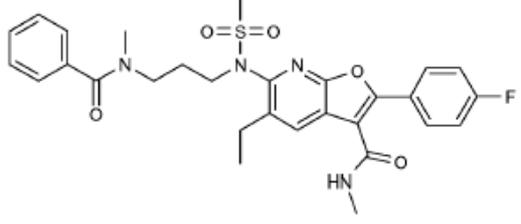
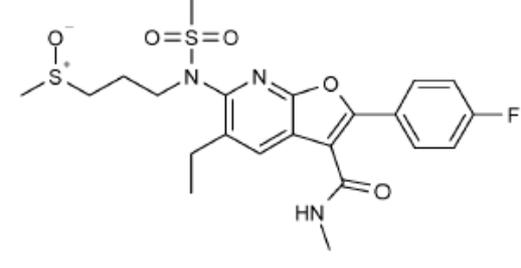
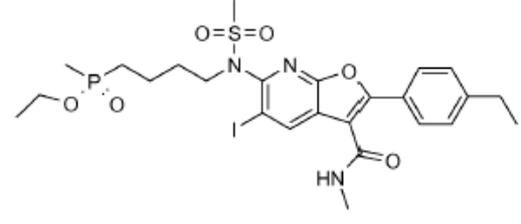
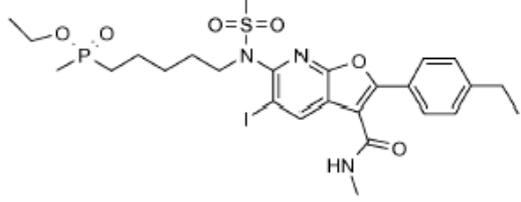
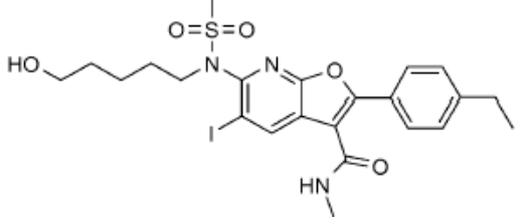
Ej.#	Estructura	Nombre
23.1		metilamida de ácido 6-[[3-(1,1-Dioxo-isotiazolidin-2-il)-propil]-metanosulfonil-amino]-5-etil-2-(4-fluoro-fenil)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico

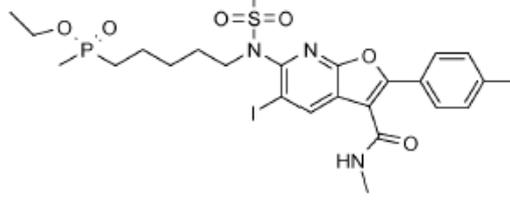
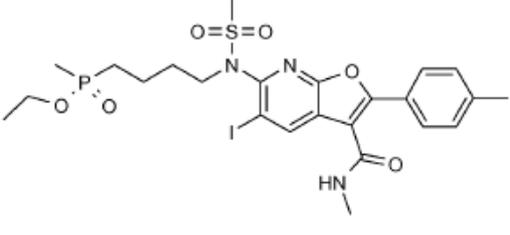
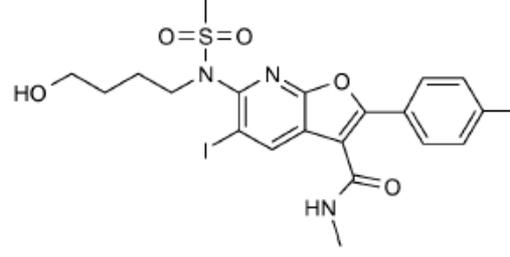
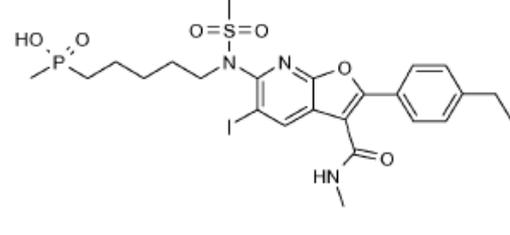
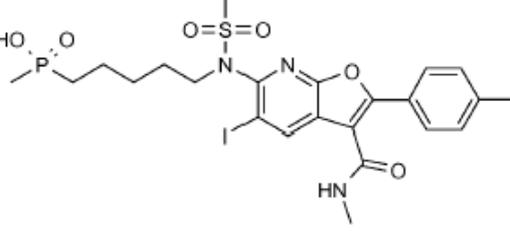
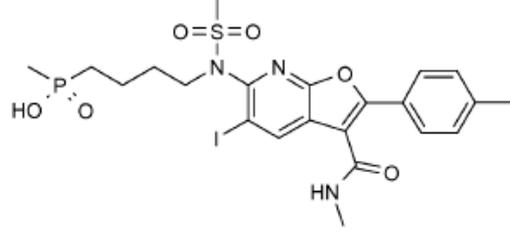
Ej.#	Estructura	Nombre
Ej. de Ref. 23.2		5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(3-hidroxiopropil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
23.3		5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(N-metilmetsulfonamido)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
23.4		5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(metilsulfonamido)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
23.5		6-(N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
23.6		metilamida de ácido 6-([3-(1,1-Dioxo-1,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-2-il)-propil]-metanosulfonil-amino)-5-etil-2-(4-fluoro-fenil)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico
23.6		5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(fenilsulfonamido)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida

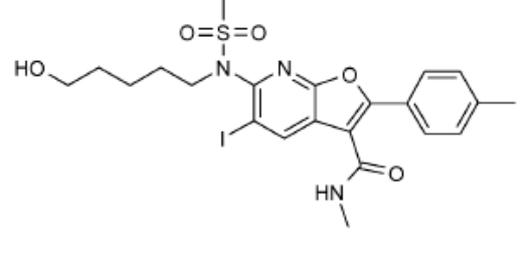
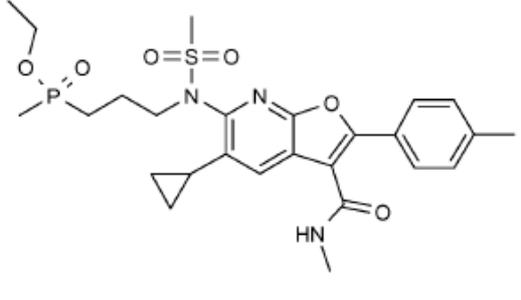
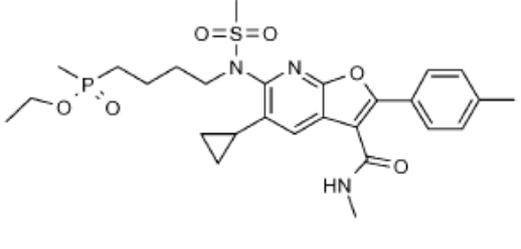
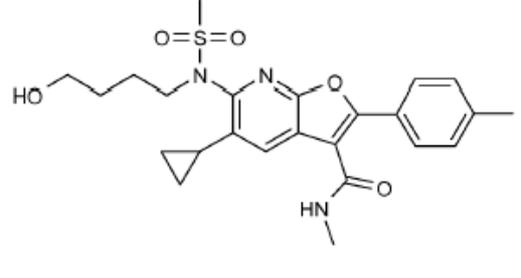
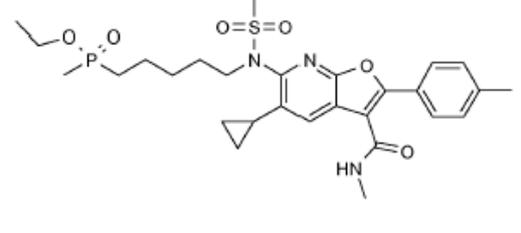
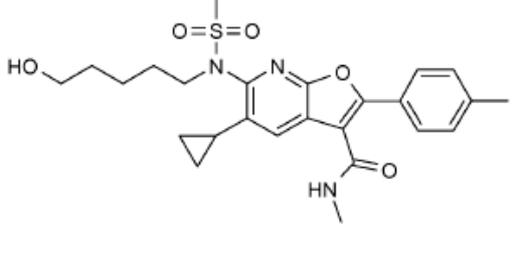
Ej.#	Estructura	Nombre
23.7		<p>metilamida de ácido 6-{{3-(1,1-Dioxo-[1,2]tiazinan-2-il)-propil]-metanosulfonil-amino}-5-etil-2-(4-fluoro-fenil)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico</p>
23.8		<p>5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(4-fenilsulfonil)butil)metil sulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida</p>
23.9		<p>5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(N-metilfenilsulfonamido)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida</p>
23.91		<p>5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(3-(isopropilsulfonil)propil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida</p>
23.92		<p>5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(4-(isopropilsulfonil)butil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida</p>
23.93		<p>6-(N-(3-(tert-butilsulfonil)propil)metilsulfonamido)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida</p>

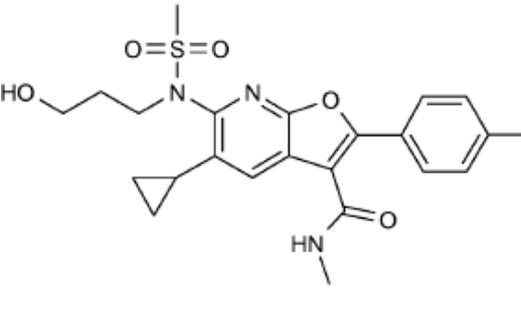
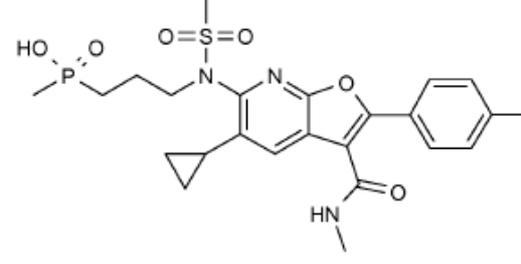
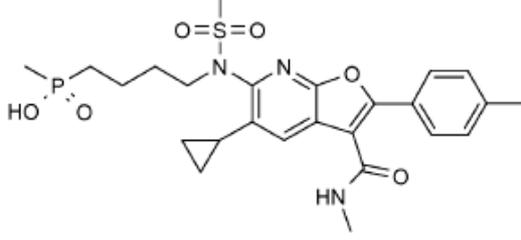
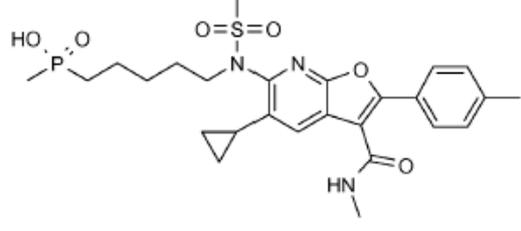
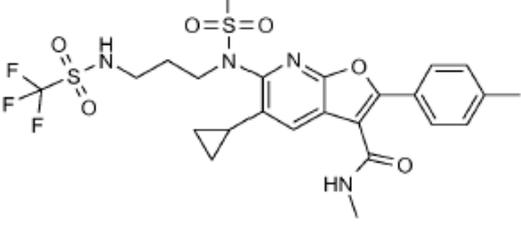
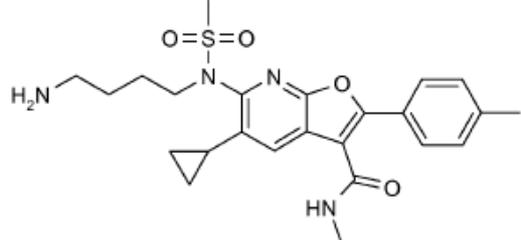
Ej.#	Estructura	Nombre
23.94		5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(4-(2-hidroxi-5-oxociclopent-1-enil)butil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
23.95		5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(3-(2-hidroxi-5-oxociclopent-1-enil)propil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
23.96		5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(trifluorometilsulfonyl)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
23.97		5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(4-(trifluorometilsulfonyl)butil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
23.98		ácido (S)-1-(4-(N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butil)pirrolidina-2-carboxílico
23.99		metilamida de ácido 5-Etil-2-(4-fluoro-fenil)-6-{metanosulfonyl-[3-(1,1,3-trioxo-tetrahidrotiofen-2-il)-propil]-amino}-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico

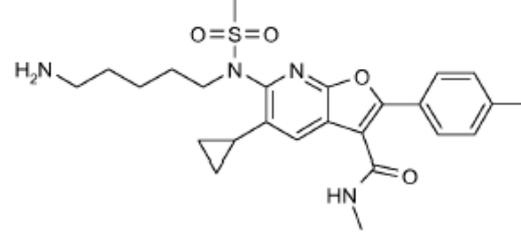
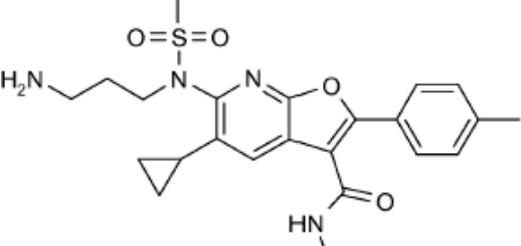
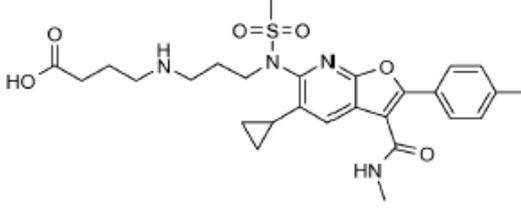
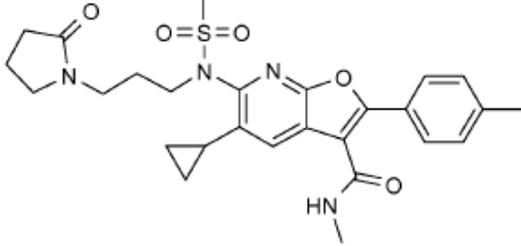
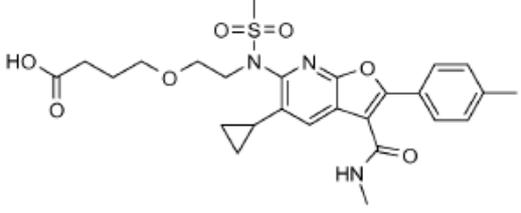
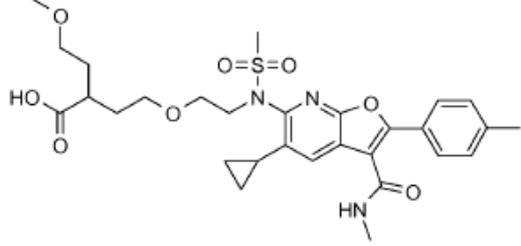
Ej.#	Estructura	Nombre
23.991		6-(N-(3-(ciclopropilsulfonyl)propil)metilsulfonamido)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
23.992		5-etil-6-(N-(3-(etilsulfonyl)propil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
23.993		2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(N-(3-(2-nitrofenilsulfonyl)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
23.994		6-(N-(3-(N-(but-3-enil)metilsulfonamido)propil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
23.995		6-(N-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
23.996		2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(N-(2-(N-metilmetsulfonamido)etil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida

Ej.#	Estructura	Nombre
23.997		5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(N-metilacetamido)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
23.998		5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(N-metilbenzamido)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
23.999		5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(N-metilsulfinil)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
23.9991		4-(N-(2-(4-etilfenil)-5-yodo-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butil(metil)fosfinato de etilo
23.9992		5-(N-(2-(4-etilfenil)-5-yodo-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentil(metil)fosfinato de etilo
23.9993		2-(4-etilfenil)-6-(N-(5-hidroxipentil)metilsulfonamido)-5-yodo-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida

Ej.#	Estructura	Nombre
23.9994		5-(N-(5-yodo-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentil (metil)fosfinato de etilo
23.9995		4-(N-(5-yodo-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butil(metil)fosfinato de etilo
Ej. de Ref. 23.9996		6-(N-(4-hidroxiutil)metilsulfonamido)-5-yodo-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
23.9997		ácido 5-(N-(2-(4-etilfenil)-5-yodo-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentil (metil)fosfínico
23.9998		ácido 5-(N-(5-yodo-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentil (metil)fosfínico
23.9999		ácido 4-(N-(5-yodo-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butil(metil)fosfínico

Ej.#	Estructura	Nombre
Ej. de Ref. 23.99991		6-(N-(5-hidroxiptil)metilsulfonamido)-5-yodo-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3- b]piridina-3-carboxamida
23.99992		3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil (metil)fosfinato de etilo
23.99993		4-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butil (metil)fosfinato de etilo
Ej. de Ref. 23.99994		5-ciclopropil-6-(N-(4-hidroxiptil)metilsulfonamido)-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3- b]piridina-3-carboxamida
23.99995		5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentil (metil)fosfinato de etilo
Ej. de Ref. 23.99996		5-ciclopropil-6-(N-(5-hidroxiptil)metilsulfonamido)-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3- b]piridina-3-carboxamida

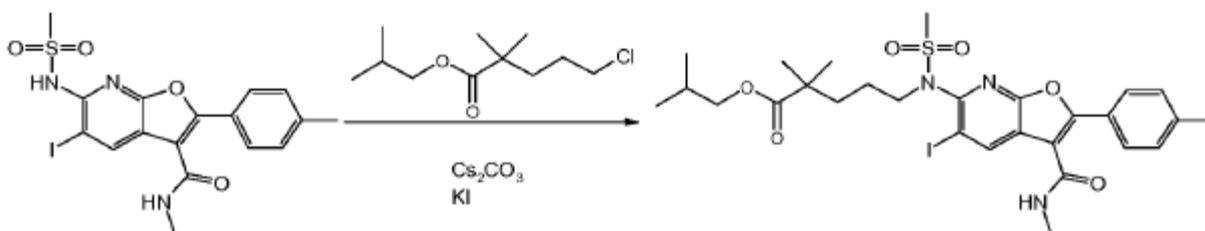
Ej.#	Estructura	Nombre
Ej. de Ref. 23.99997		5-ciclopropil-6-(N-(3-hidroxi-propil)metilsulfonamido)-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3- b]piridina-3-carboxamida
23.99998		Ácido 3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil (metil)fosfínico
23.99999		ácido 4-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butil(metil)fosfínico
23.999991		ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentil (metil)fosfínico
23.999992		5-ciclopropil-N-metil-2-p-tolil-6-(N-(3-(trifluorometilsulfonamido)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
23.999993		6-(N-(4-aminobutil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3- b]piridina-3-carboxamida

Ej.#	Estructura	Nombre
23.999994		6-(N-(5-aminopentil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
23.999995		6-(N-(3-aminopropil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
23.999996		ácido 4-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil amino)butanoico
23.999997		5-ciclopropil-N-metil-6-(N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)metilsulfonamido)-2-ptolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
23.999998		ácido 4-(2-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)etoxi)butanoico
Ej. de Ref. 23.999999		ácido -{2-[(5-Ciclopropil-3-metilcarbamoil-2-p-tolil-furo[2,3-b]piridin-6-il)-metanosulfonil-amino]-etoxi}-2-(2-metoxi-etil)-butírico

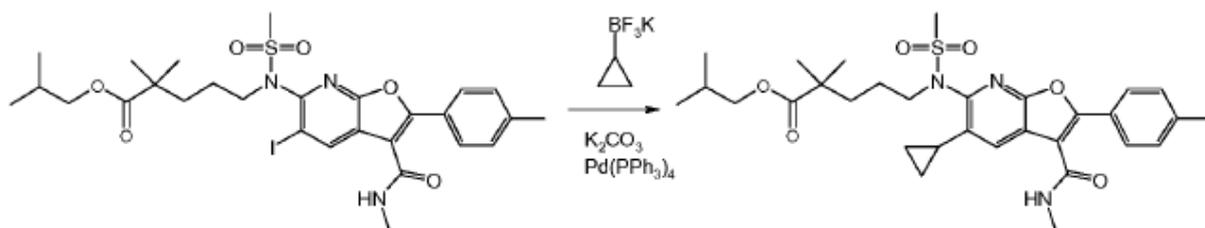
En el ejemplo de Referencia 23.2, el desplazamiento de sulfinato da una mezcla de sulfona y éster sulfínico. El éster sulfínico se hidroliza para dar el compuesto del ejemplo de Referencia 23.2. Los Ejemplos 23.997 y 23.998 se preparan por desplazamiento de metilamina del bromuro de alquilo seguido por acilación con anhídrido acético o cloruro de benzoilo. El Ejemplo 23.999 se obtiene utilizando tiometóxido de sodio en el desplazamiento del alquilbromuro, seguido por oxidación parcial con peróxido de hidrógeno. El Ejemplo 23.999996 se obtiene utilizando éster de etilo de ácido 4-amino-butírico en el desplazamiento seguido por hidrólisis de éster con NaOH. El Ejemplo 23.999997 se obtiene como un subproducto en la síntesis del ejemplo 23.999996. El Ejemplo 23.999998 se obtiene utilizando dimetilmalonato en el desplazamiento, seguido por hidrólisis utilizando NaOH, descarboxilación a 150°C en MeOH e hidrólisis utilizando NaOH. El Ejemplo de Referencia 23.999999 se obtiene utilizando dimetilmalonato en el desplazamiento, alquilación del producto con 1-Bromo-2-metoxi-etano, hidrólisis con NaOH, descarboxilación a 120°C en MeOH y hidrólisis con NaOH.

Ejemplo 24: ácido 5-[(5-Ciclopropil-3-metilcarbamoil-2-p-tolil-furo[2,3-b]piridin-6-il)-metanosulfonyl-amino]- 2,2-dimetil-pentanoico

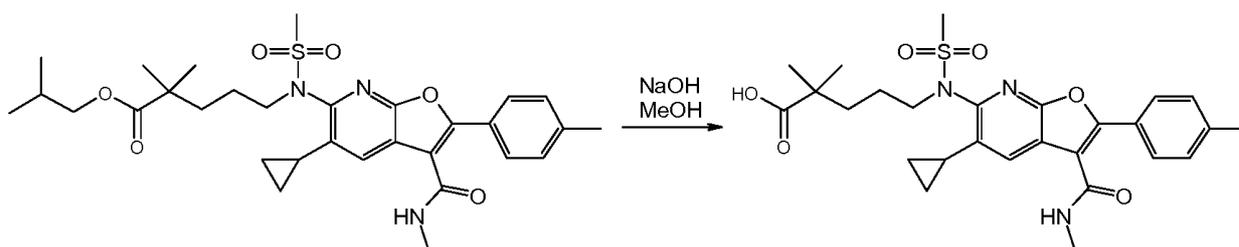
Se elabora 5-yodo-N-metil-6-(metilsulfonamido)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida en analogía al Ejemplo 1 metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-5-yodo-6-metanosulfonylamino-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico al reemplazar 4-Fluorofenilacetileno con 4-metilfenilacetileno.



5-yodo-N-metil-6-(metilsulfonamido)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida (136 mg, 0.28 mmol) e isobutil 5-cloro-2,2-dimetilpentanoate (124 mg, 0.56 mmol) se disuelven en DMA (1 mL) y Cs_2CO_3 (183 mg, 0.56 mmol) y se agrega NaI (42 mg, 0.28 mmol). La mezcla se coloca en microondas a 150°C durante 20 min luego se diluye con agua y se extrae con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica luego se lava con solución salina (10 mL) y se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. La purificación por HPLC da 70 mg (38% de rendimiento) del producto alquilado 5-(N-(5-yodo-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2,2-dimetilpentanoato de isobutilo. MS-ES $[\text{M}+\text{H}]^+ = 670.2$. Este compuesto se utiliza directamente en la siguiente etapa.



5-(N-(5-yodo-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2,2-dimetilpentanoato de isobutilo (70 mg, 0.086 mmol) se disuelve en tolueno (6 mL) y una solución premezclada de ciclopropiltrifluoroborato de potasio (155 mg, 1.045 mmol) y carbonato de potasio (2M, 0.62 mL, 1.255 mmol) se agrega seguido por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3.6 mg, 3.14 μmol). La mezcla se desgasifica durante 10 min luego se calienta a 116°C durante 20 min en el microondas. La mezcla de reacción luego se filtra a través de celita y se extrae con EtOAc acuoso (3x15 mL). La capa orgánica luego se lava con solución salina (10 mL) y se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. La purificación por HPLC da 50 mg (82% de rendimiento) de 5-(N-(5- ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2,2-dimetilpentanoato de isobutilo. MS-ES $[\text{M}+\text{H}]^+ = 584.3$. Este compuesto se utiliza directamente en la siguiente etapa.



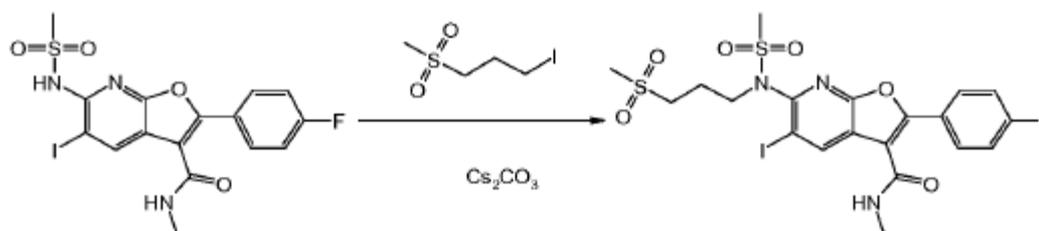
35

A 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2,2- dimetilpentanoato de isobutilo 3 (50 mg, 0.086 mmol) en MeOH (2 mL) se agrega NaOH (3 mL, 2M, 6.00 mmol) y la reacción se calienta a 60°C durante la noche. El MeOH se elimina mediante evaporación, y la solución se acidifica a pH 5. El sólido se recolecta mediante filtración luego se purifica por HPLC para dar 30 mg (64% de rendimiento) de ácido 5-[(5-Ciclopropil-3-metilcarbamoil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)-metanosulfonil-amino]-2,2-dimetil-pentanoico RMN ¹H (DMSO-d⁶, 400 MHz) δ 12.05 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 7.74 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.55 (s, 1H), 7.36 (d, 2H, J = 8Hz), 3.65 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.83 (d, 3H, J = 8 Hz), 2.43 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.48 (s, 2H), 1.38 (s, 2H), 1.04 (m, 2H), 1.00 (s, 6H), 0.7 (bm, 2H). MS-ES [M + H]⁺ = 528.21.

El ácido (28 mg, 0.055 mmol) luego se disuelve en MeOH :CH₃CN:H₂O (3 mL, 1:1:1) y KHCO₃ (0.5 M, 0.11 mL, 0.55 mmol) se agrega y la muestra se liofiliza durante la noche para dar la sal de potasio (30 mg).

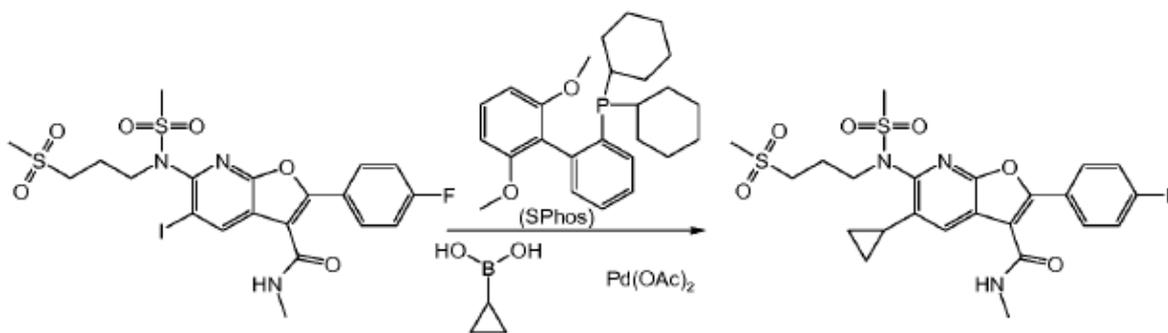
Ejemplo 24.01: metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-6-[metanosulfonil-(3-metanosulfonil-propil)-amino]-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico

A. metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-5-yodo-6-[metanosulfonil-(3-metanosulfonil-propil)-amino]-furo[2,3-b]piridina-3- carboxílico



La metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-5-yodo-6-metanosulfonilamino-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (162 mg, 0.331 mmol), 1-yodo-3-(metilsulfonil)propano (82 mg, 0.331 mmol) y carbonato de cesio (119 mg, 0.364 mmol) en DMF (1656 µL) se calientan durante 20 min a 150°C en microondas. 3:1 Producto/material de partida. Se agregan unos 45 mg adicionales de yoduro de alquilo y 60 mg de carbonato de cesio y se calienta durante 20 min a 150°C en microondas. El LCMS indica consumo completo de material de partida. Se agregan acetonitrilo y agua y la mezcla se filtra con filtro de PTFE de 0.45 µ. Se consigue la purificación mediante HPLC de fase inversa con una columna C8 con 20-50% de ACN/H₂O (0.1% de NH₄OH) durante 20 min. Se eluye a 13-15 minutos para dar el compuesto del título (107 mg, 53%). MS (ESI) m/z 610.0 (M+1). Tiempo de retención = 1.40 min, Método A.

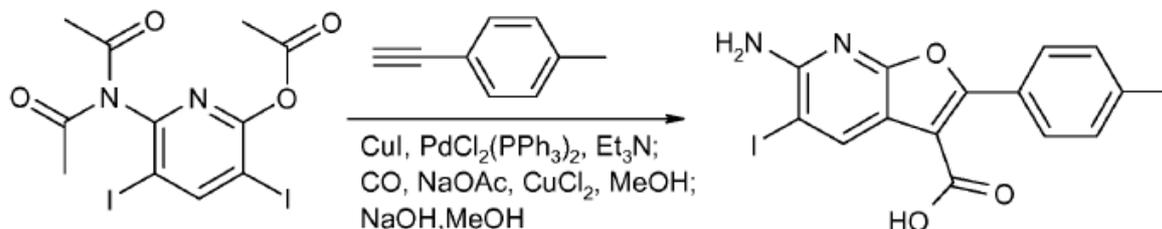
B. 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-meti-6-(N-(3-(metilsulfonil)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida



A metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-5-yodo-6-[metanosulfonil-(3-metanosulfonil-propil)-amino]-furo[2,3b]piridina-3-carboxílico(100 mg, 0.164 mmol), en 200 µL de tolueno se agrega una solución premezclada de S-Phos (6.74 mg, 0.016 mmol) y acetato de paladio(II) (1.842 mg, 8.20 µmol) en 200 µL tolueno. Una lechada premezclada de ácido ciclopropilborónico (282 mg, 3.28 mmol) y CARBONATO DE SODIO (472 µL, 0.943 mmol) se agregan en 420 µL de tolueno. La mezcla de reacción se calienta bajo irradiación de microondas a 120°C durante 20 minutos. Se agrega 3 mL de agua y la mezcla de extrae 3X con EtOAc y se concentra en vacío para dar 200 mg de producto crudo que se vuelve a disolver en 3 mL de DMF y se filtra con filtro de PTFE de 0.45 µ. Se consigue la purificación mediante HPLC de fase inversa con una columna C18 con ACN/agua (0.1% de NH₄OH) 20-50% durante 15 min. Se eluye a 7.5 min. 60 mg (70%) MS (ESI) m/z 524.0 (M+1). Tiempo de retención = 1.30 min, Método A. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.77-0.91 (br s, 1H) 1.15 (d, 1H) 1.54 (s, 1 H) 2.05 (t, 2H) 2.51-2.60 (m, 1H) 2.91 (s, 3H) 3.00 (d, 3H) 3.12 (s, 3H) 3.22 (t, 2H) 3.50 (d, 1 H) 3.97 (t, 2H) 5.75 (br s, 1 H) 7.23 (t, 2H) 7.76 (s, 1 H) 7.90 (t, 2H)

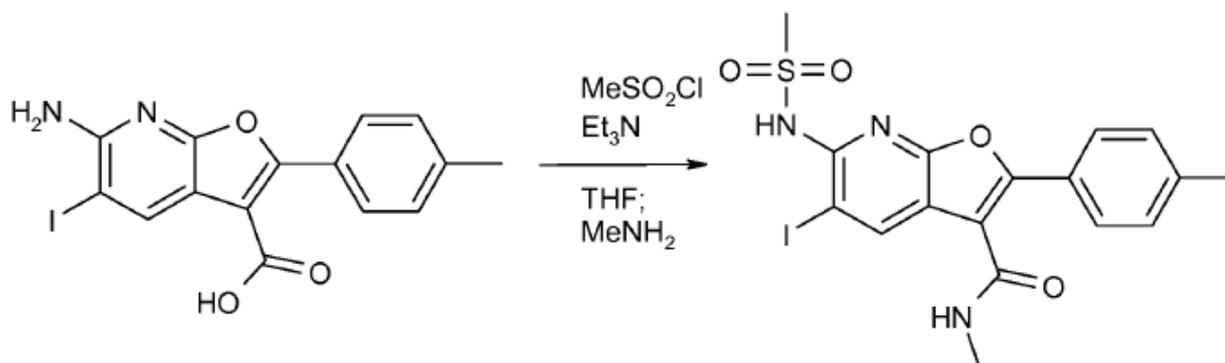
Ejemplo 25.1 ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido) pentanoico

A. ácido 6-amino-5-yodo-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxílico



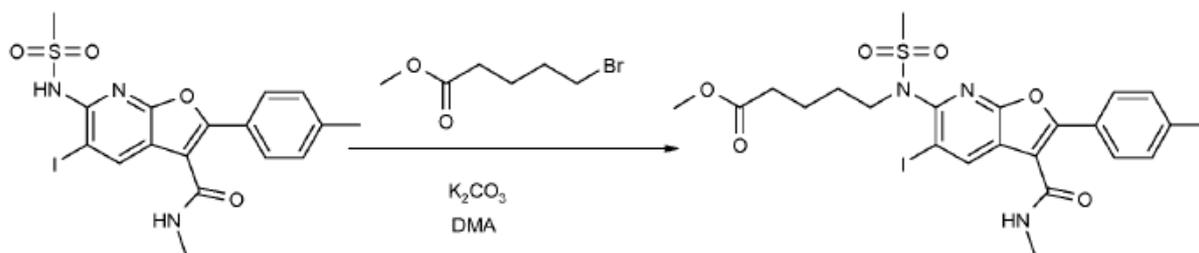
5 Acetato de 6-(N-acetilacetamido)-3,5-diyodopiridin-2-ilo (600 mg, 1.23 mmol) se disuelve en THF (40 mL) y se agregan yoduro de cobre (I) (7.02 mg, 0.037 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (25.9 mg, 0.037 mmol). La mezcla se burbujea bajo N₂ a 0°C durante 5 min. Se agrega trietilamina (0.514 ml, 3.69 mmol) y la mezcla se burbujea con N₂ a 0°C durante 3 min. Se agrega 1-etinil-4-metilbenceno (143 mg, 1.229 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agita a 0°C durante 4 hr. Luego la mezcla se calienta hasta 23° C y se agita durante 16hrs., luego se enfría a 0°C. Se agregan acetato de sodio (403 mg, 4.92 mmol) y cloruro de cobre (II) (496 mg, 3.69 mmol), y 30 mL de metanol. El matraz se purga con CO desde un balón y se agita a 23°C durante la noche. Los volátiles se eliminan bajo vacío. Se agregan 40 mL de HCl 1.0 N y 100 mL de CH₂Cl₂. La mezcla se agita a 23°C durante 30 min. La mezcla se filtra y el sólido se lava con 60 mL de CH₂Cl₂. Los filtrados se combinan y separan. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Los 440 mg de mezcla cruda sólida que incluye 6-(N-acetilacetamido)-5-yodo-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo y 6-acetamido-5-yodo-2-ptolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo se disuelve en MeOH y se agita con HIDRÓXIDO DE SODIO (8 ml, 8.00 mmol) a 60°C durante 2 hrs. El MeOH se elimina bajo vacío y se agrega 30 ml de agua. La capa acuosa se extrae con éter de etilo para eliminar impurezas neutras. La capa acuosa se acidifica a pH 4-5 y el precipitado se filtra y se lava con agua y se seca bajo vacío para producir 300 mg (0.76 mmol, 62%) de ácido 6-amino-5-yodo-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxílico. MS-ES [M+H]⁺ = 395.0; LC-RT = 1.14 min, Método A

20 B. 5-yodo-N-metil-6-(metilsulfonamido)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida



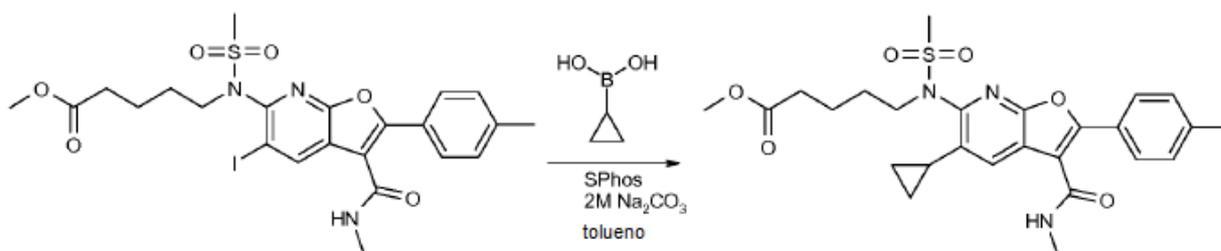
25 A ácido 6-amino-5-yodo-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxílico (2.5 g, 6.34 mmol) en THF a 0°C se agrega trietilamina (9.72 ml, 69.8 mmol), y la mezcla se agita a 0°C durante 10 min. Se agrega cloruro de metanosulfonilo (4.94 ml, 63.4 mmol) y se agita a 23°C durante 20 hr. En ese momento, se agrega metanamina 2M en THF (31.7 ml, 63.4 mmol) y se agita a 23°C durante 60 min. Los volátiles se eliminan bajo vacío. Se agrega 60 mL de agua. La fase acuosa se acidifica a pH<5 y se extrae EtOAc, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra hasta secado. El sólido se agita en MeOH 50 mL y 15 mL de NaOH 1.0N a 23°C durante 30 min. El MeOH se elimina y la mezcla se acidifica. El sólido se filtra y se lava con agua y se seca para dar 2.06 g de 5-yodo-N-metil-6-(metilsulfonamido)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida sólida (4.24 mmol, 67%, 90% puro).

30 C. 5-(N-(5-yodo-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoato de metilo



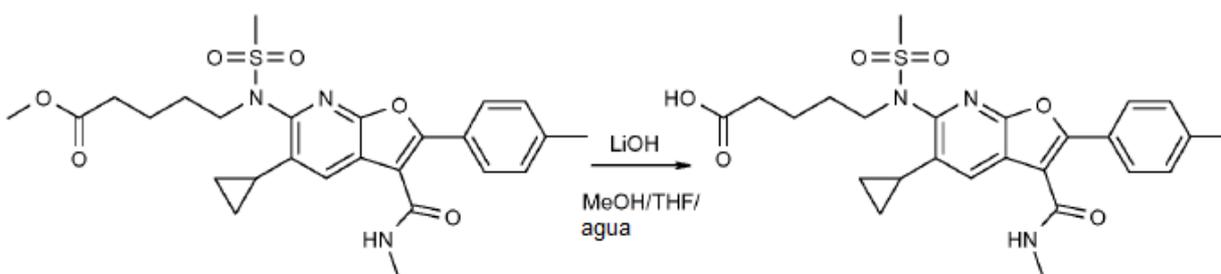
- 5-yodo-N-metil-6-(metilsulfonamido)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida (100 mg, 0.206 mmol) se disuelve en dimetilacetamida (10 mL) y K_2CO_3 (39.9 mg, 0.288 mmol) se agrega seguida por 5-bromopentanoato de metilo (0.059 mL, 0.412 mmol). La mezcla se calienta a $150^\circ C$ en el microondas durante 20 min. Conversión aprox 75% por LCMS, después de lo cual la adición de 5-bromopentanoato de metilo (3 eqs) y K_2CO_3 (2 eqs) adicional no resulta en conversión adicional. Filtración y purificación mediante HPLC (TFA/CH₃CN/H₂O) produciendo 57 mg (0.095 mmol, 46%) de 5-(N-(5-yodo-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoato de metil MS-ES $[M+H]^+ = 599.8$, LC RT = 1.61 min, Método A.

D. 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoato de metilo



1. En un frasco se agrega 1 mL de Tolueno y acetato de paladio (0.5 mg, 0.002 mmol) y Diciclohexil-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)-fosfano (S-Phos 2.4 mg, 0.0058 mmol). La mezcla se agita durante 5 min.
2. En un segundo frasco se agregan 0.5 mL de tolueno y luego el ácido cilopropilborónico (50 mg, 0.584 mmol) y carbonato de sodio 2M acuoso (0.584 mL, 1.17 mmol) y la mezcla se agita durante 5 min.
- 15 El 5-(N-(5-yodo-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoato de metilo (35 mg, 0.058 mmol) se suspende/disuelve en 1 mL de tolueno y se agrega a 2. 1 se agrega a 2. La mezcla bifásica se desgasifica durante 5 min, luego se coloca en microondas a $122^\circ C$ durante 10 min. La mezcla luego se calienta de nuevo a la misma temperatura durante otros 2x10 min. La purificación por HPLC proporcionó 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoato de metilo (20 mg, 0.039 mmol, 67%) MS-ES $[M+H]^+ = 513.9$, LC RT = 1.60 min, Método A.

E. ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico



- 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoato de metilo (17 mg, 0.033 mmol) se disuelve en MeOH/THF/H₂O (2.33 mL, 3:1:3) y se agrega LiOH (0.13 mL, 0.13 mmol, solución 1 M) y la mezcla se agita a $23^\circ C$ durante la noche. La reacción luego se neutraliza mediante adición de NH_4Cl y la capa acuosa se extrae con EtOAc (3x10 mL) luego se lava con solución salina y se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora hasta secado. La HPLC (método básico/ NH_4OH /CH₃CN/H₂O) proporcionó ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico (5 mg, 0.01 mmol, 30%).

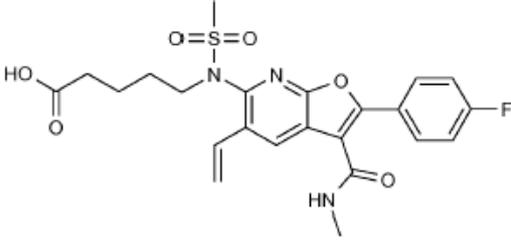
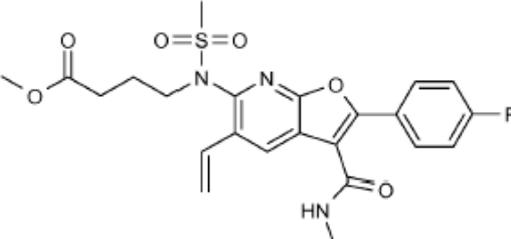
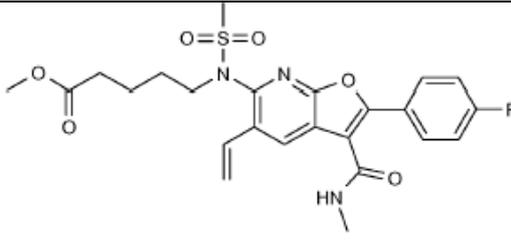
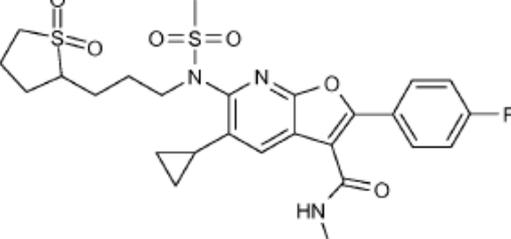
F. Monohidrato de sal de arginina ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico

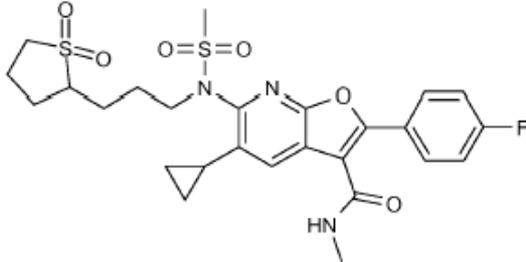
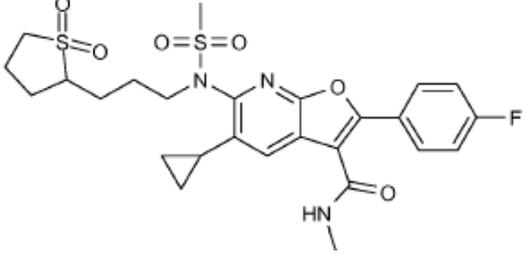
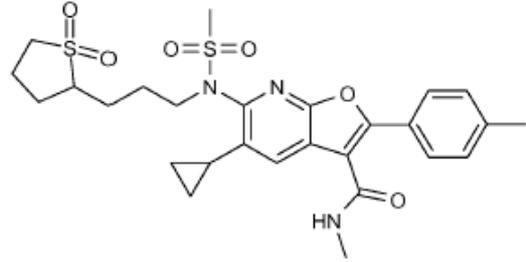
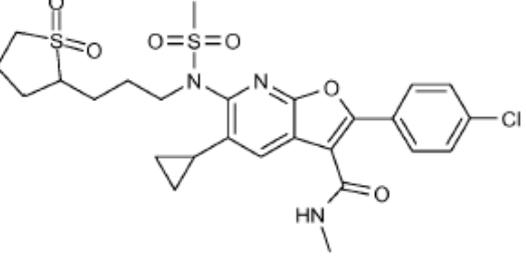
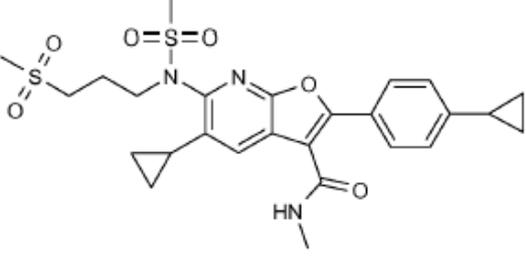
5 Ácido 5-(N-(5- ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico (2.5 g) y L-arginina (0.871 g, 1 equiv) se suspende en 75 mL de acetona. A la mezcla agitada a temperatura ambiente se agrega 5 mL de agua en forma de gotas durante 20 min. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante el fin de semana. El material se filtra y se lava con 25 mL de acetona. Se seca a 45°C durante 16 hrs bajo vacío para obtener 3.4 g de sal de monohidrato cristalino. Punto de fusión: 214°C, análisis elemental: 53.99% C, 6.55% H, 14.88% N, 4.51% S.

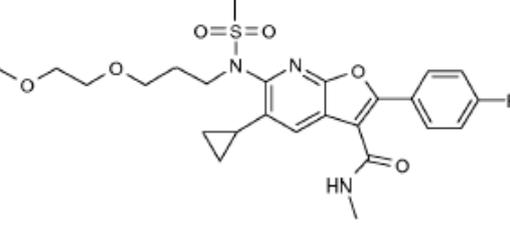
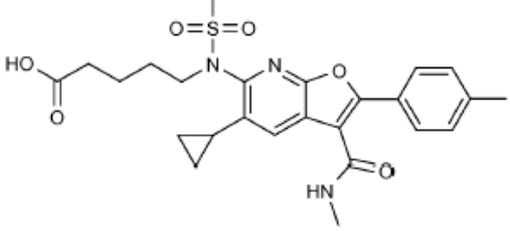
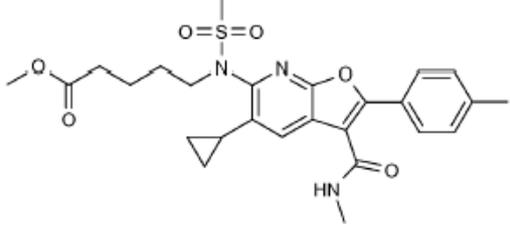
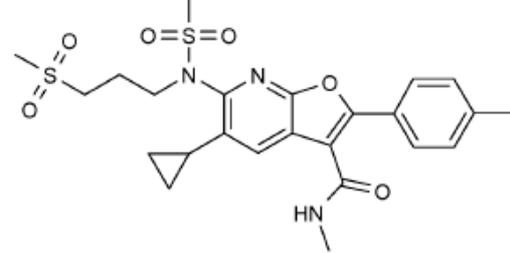
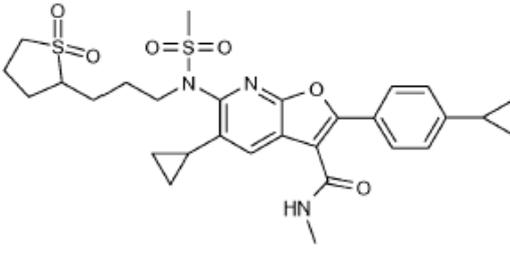
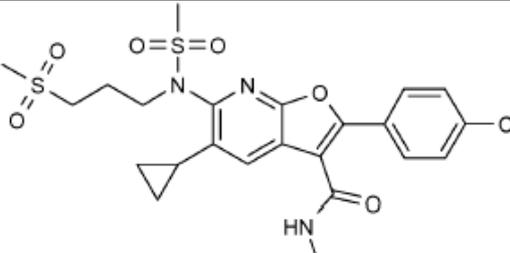
Los compuestos en la Tabla 8 se preparan en analogía al Ejemplo 24, 24.01 y 25.1.

10

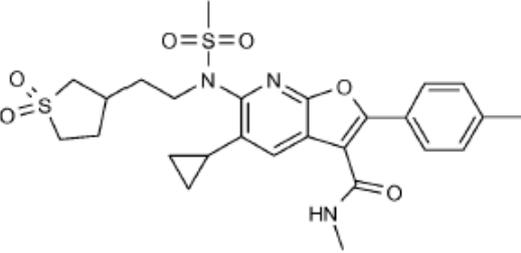
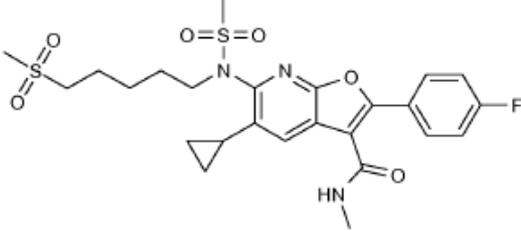
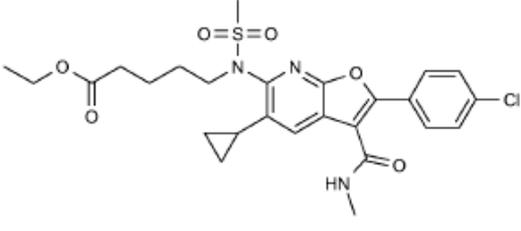
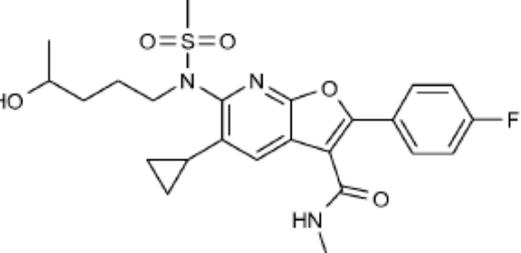
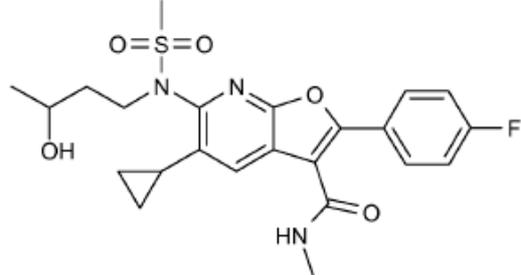
Tabla 8

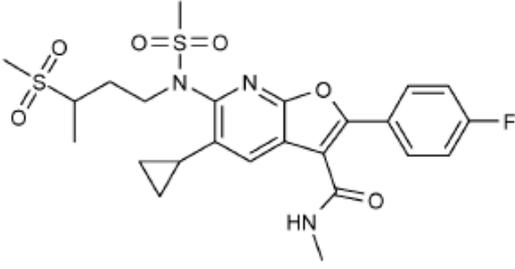
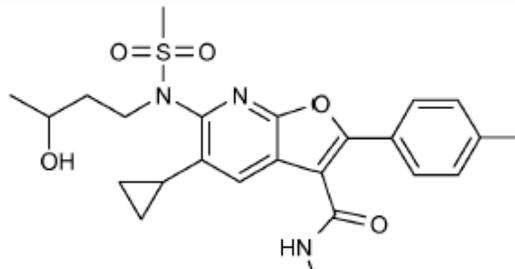
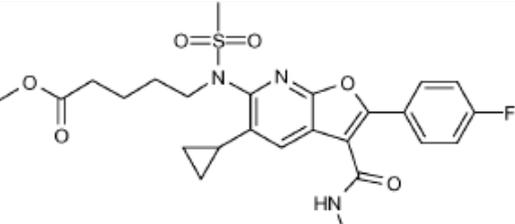
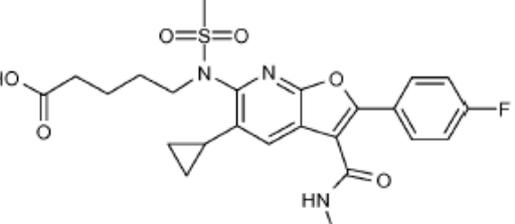
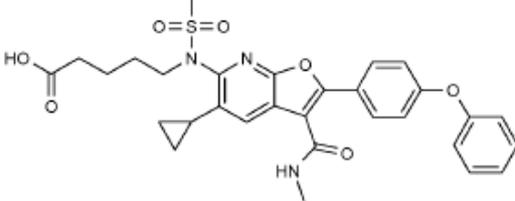
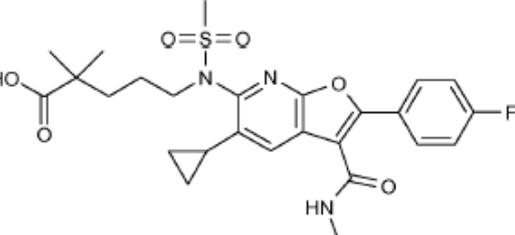
Ej.#	Estructura	Nombre
24.1		ácido 5-(N-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-5-vinilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico
24.2		4-(N-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-5-vinilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butanoato de metilo
24.3		5-(N-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-5-vinilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoato de metilo
24.4		metilamida de ácido 5-Ciclopropil-6-([3-(1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-2-il)-propil]-metanosulfonil-amino)-2-(4-fluoro-fenil)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico

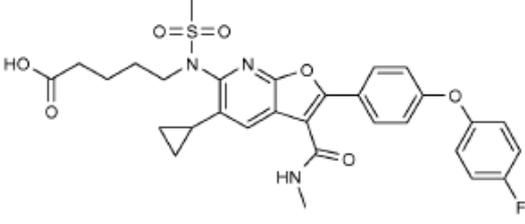
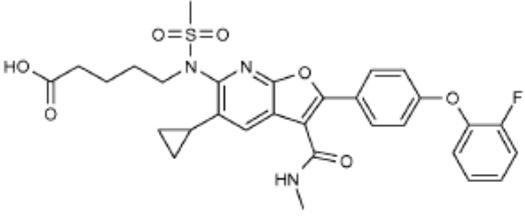
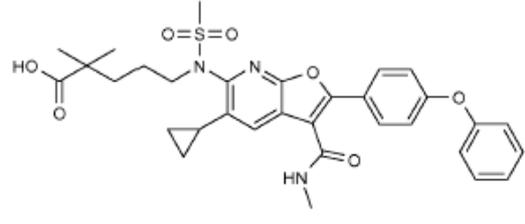
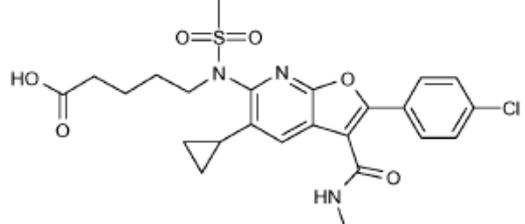
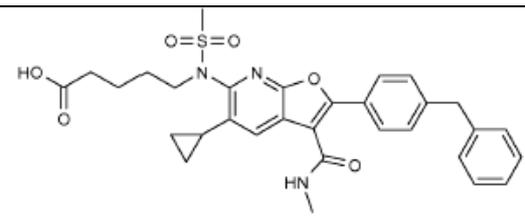
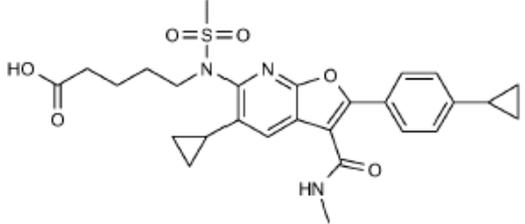
Ej.#	Estructura	Nombre
24.5	 <p style="text-align: center;">Enantiómero 1</p>	metilamida de ácido 5-Ciclopropil-6-[[3-(1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-2-il)-propil]-metanosulfonil-amino]-2-(4-fluoro-fenil)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico
24.6	 <p style="text-align: center;">Enantiómero 2</p>	metilamida de ácido 5-Ciclopropil-6-[[3-(1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-2-il)-propil]-metanosulfonil-amino]-2-(4-fluoro-fenil)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico
24.7		metilamida de ácido 5-Ciclopropil-6-[[3-((R)-1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-2-il)-propil]-metanosulfonil-amino]-2-p-tolil-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico
24.8		metilamida de ácido 2-(4-Cloro-fenil)-5-ciclopropil-6-[[3-((R)-1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-2-il)-propil]-metanosulfonil-amino]-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico
24.9		5-ciclopropil-2-(4-ciclopropilfenil)-N-metil- 6-(N-(3-(metilsulfonil)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3- carboxamida

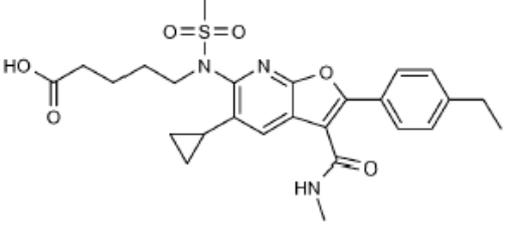
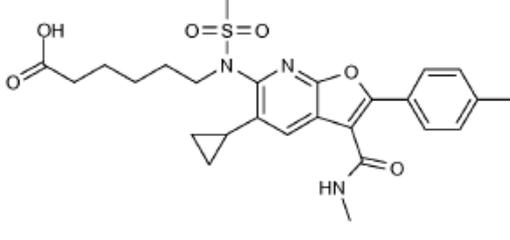
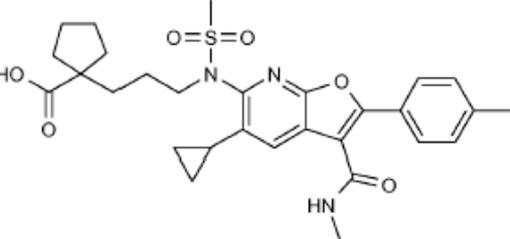
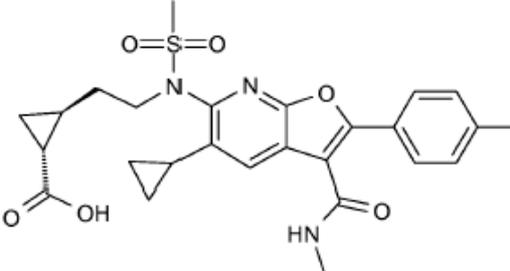
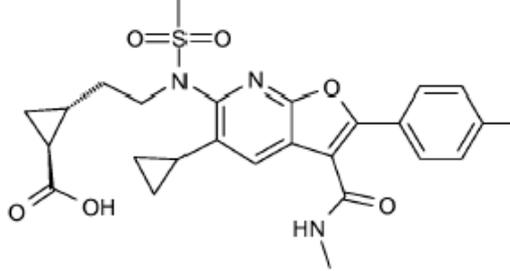
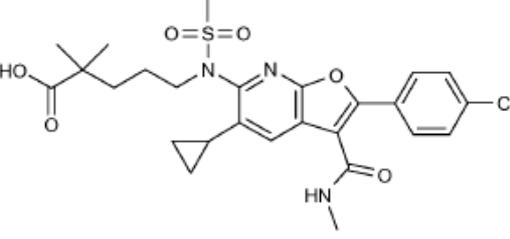
Ej.#	Estructura	Nombre
Ej. de Ref. 25		5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(3-(2-metoxietoxi)propil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
25.1		ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico
25.2		5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoato de metilo
25.3		5-ciclopropil-N-metil-6-(N-(3-(metilsulfonyl)propil)metilsulfonamido)-2-ptolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
25.4		metilamida de ácido 5-Ciclopropil-2-(4-ciclopropil-fenil)-6-[[3-(1,1-dioxo-tetrahydro-tiofen-2-il)-propil]-metanosulfonyl-amino]-furo[2,3-b]piridina-3-carboxilico
25.5		2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-N-metil-6-(N-(3-(metilsulfonyl)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida

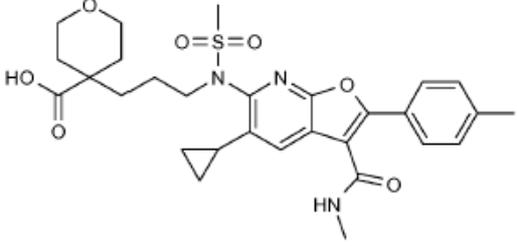
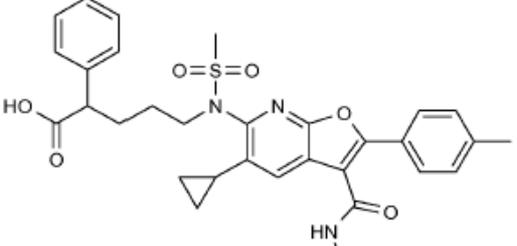
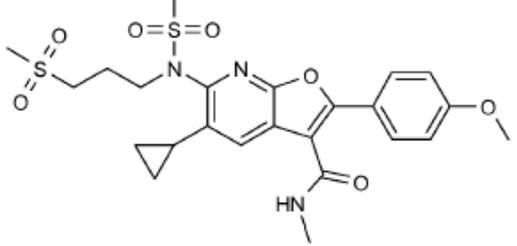
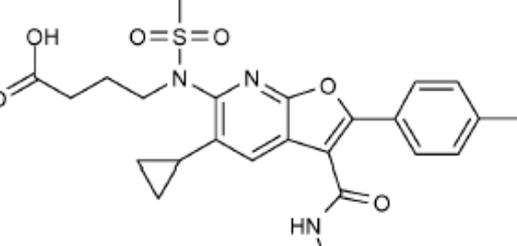
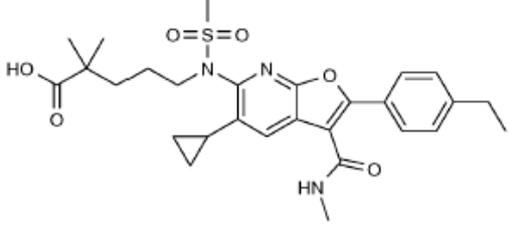
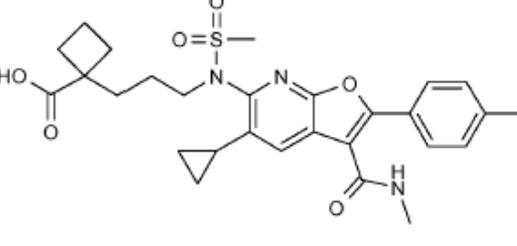
Ej.#	Estructura	Nombre
25.6		5-ciclopropil-N-metil-6-(N-(4-(metilsulfonyl)butil)metilsulfonamido)-2-ptolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
25.7		5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(4-(metilsulfonyl)butil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
25.8		2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-N-metil-6-(N-(4-(metilsulfonyl)butil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
25.9		5-ciclopropil-2-(4-ciclopropilfenil)-N-metil-6-(N-(4-(metilsulfonyl)butil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
25.9		metilamida de ácido 5-Ciclopropil-6-([2-(1,1-dioxo-tetrahydro-tiofen-3-il)-etil]-metanosulfonil-amino)-2-(4-fluoro-fenil)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico
26.		5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2,2-dimetilpentanoato de isobutilo

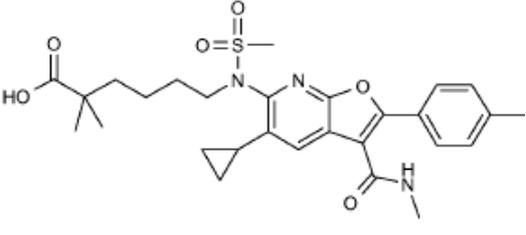
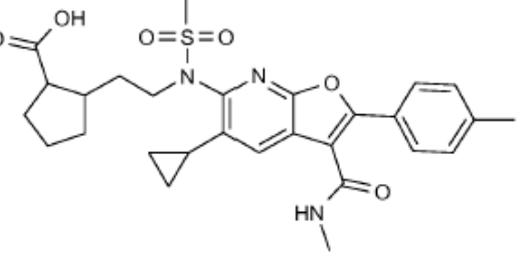
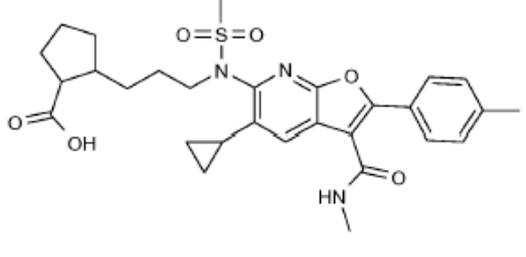
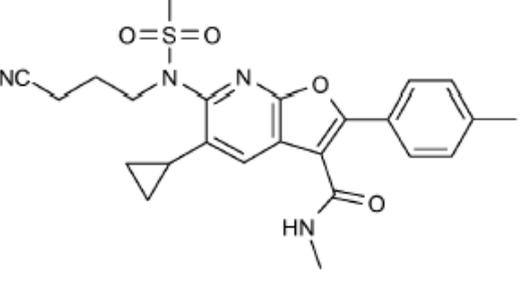
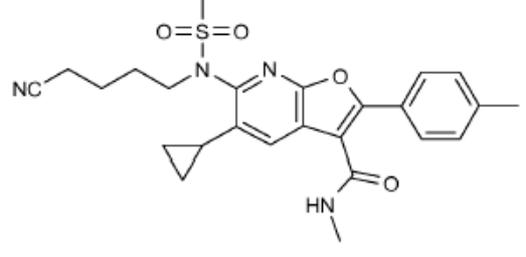
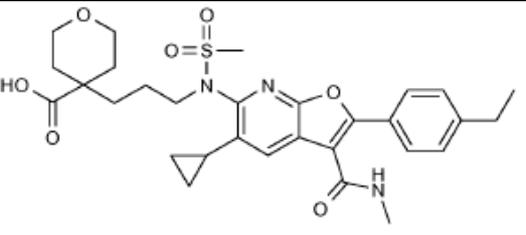
Ej.#	Estructura	Nombre
26.1		metilamida de ácido 5-Ciclopropil-6-{[2-(1,1-dioxo-tetrahydro-tiofen-3-il)-etil]-metanosulfonil-amino}-2-p-tolil-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico
26.2		5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(5-(metilsulfonil)pentil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
26.3		5-(N-(2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoato de etilo
Ej. de Ref. 26.4		5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(4-hidroxipentil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 26.5		5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(3-hidroxibutil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida

Ej.#	Estructura	Nombre
26.6		5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(metilsulfonyl)butil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida
Ej. de Ref. 26.7		5-ciclopropil-6-(N-(3-hidroxibutil)metilsulfonamido)-N-metil-2-ptolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
26.8		5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoato de metilo
26.9		ácido 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico
27.		ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-(4-fenoxifenil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico
27.1		ácido 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2,2-dimetilpentanoico

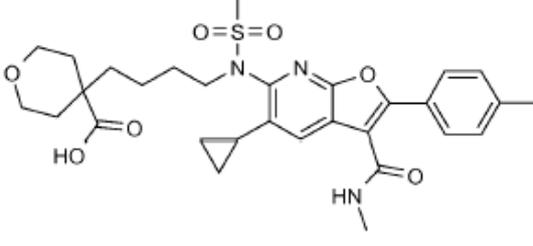
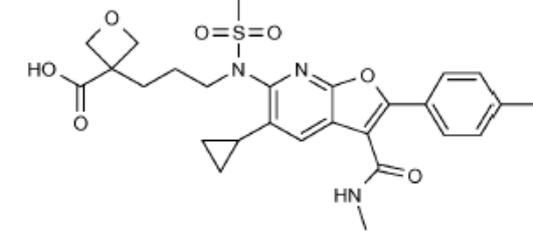
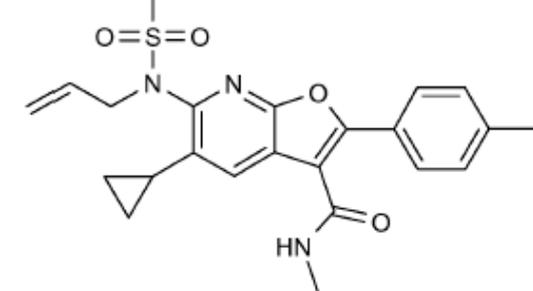
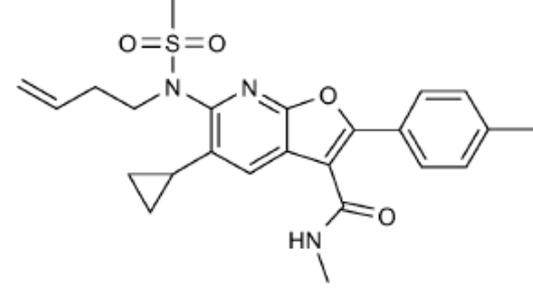
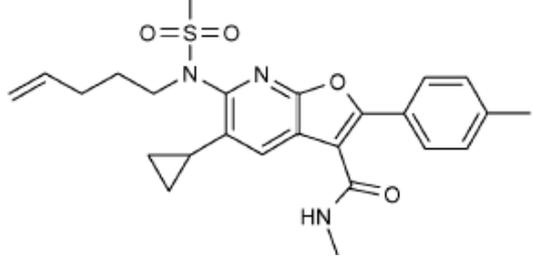
Ej.#	Estructura	Nombre
27.2		ácido 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico
27.3		ácido 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-(2-fluorofenoxi)fenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico
27.4		ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-(4-fenoxifenil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2,2-dimetilpentanoico
27.5		ácido 5-(N-(2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico
27.6		ácido 5-(N-(2-(4-bencilfenil)-5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico
27.7		ácido 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-ciclopropilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico

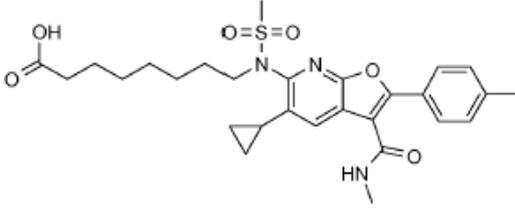
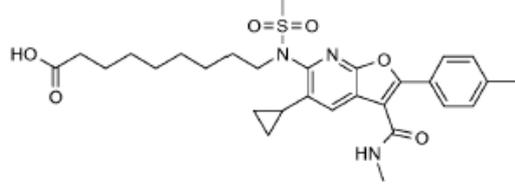
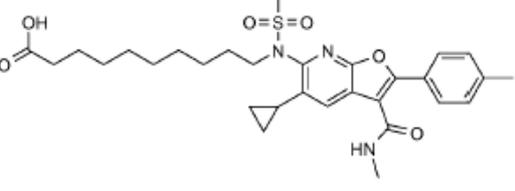
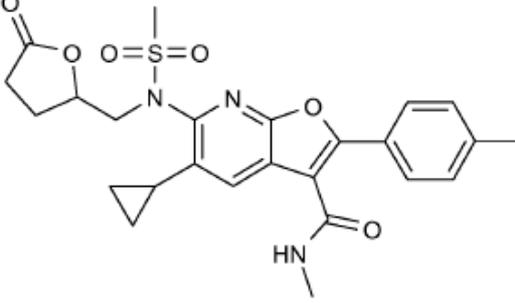
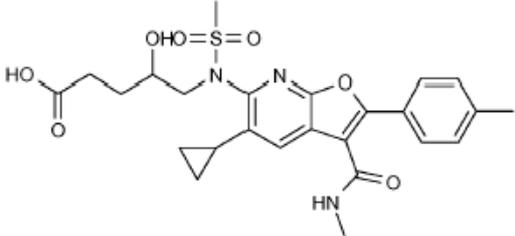
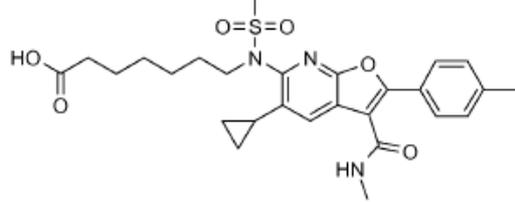
Ej.#	Estructura	Nombre
27.8		<p>ácido 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico</p>
27.9		<p>ácido 6-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)hexanoico</p>
28.		<p>ácido 1-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil)ciclopentanocarboxílico</p>
28.1		<p>ácido (1R,2S)-2-(2-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)etil)ciclopropanocarboxílico</p>
28.2		<p>ácido (1S,2R)-2-(2-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)etil)ciclopropanocarboxílico</p>
28.3		<p>ácido 5-(N-(2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2,2-dimetilpentanoico</p>

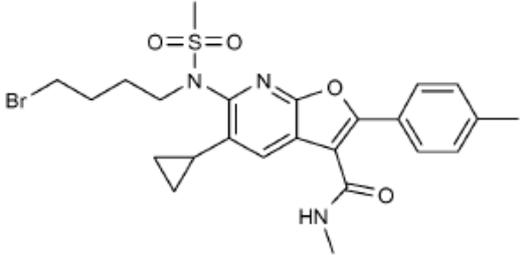
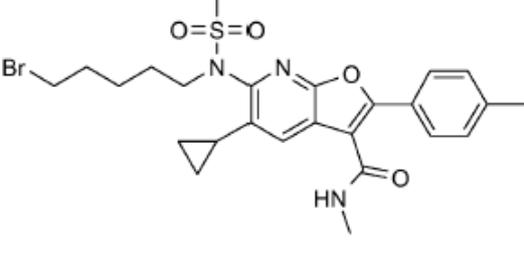
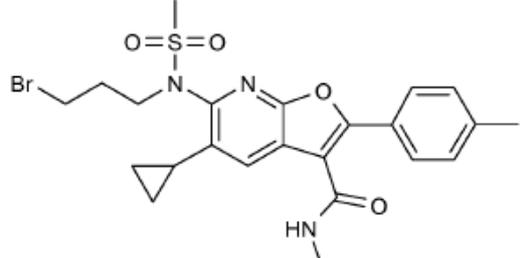
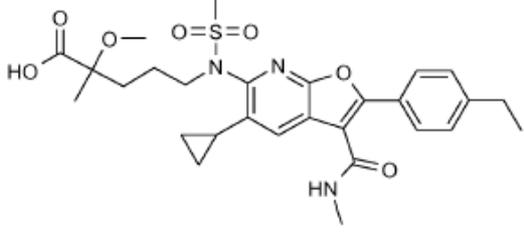
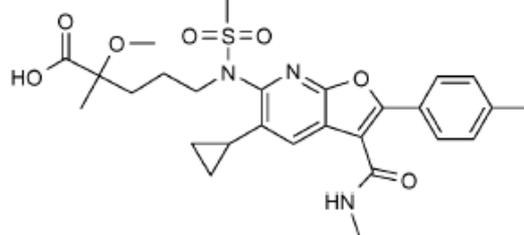
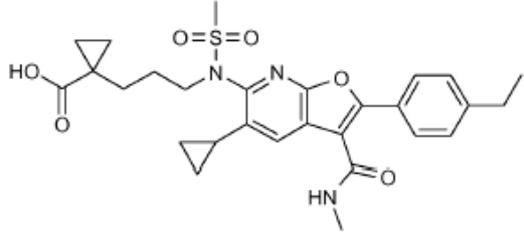
Ej.#	Estructura	Nombre
28.4		<p>ácido 4-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil) tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico</p>
28.5		<p>ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-fenilpentanoico</p>
28.6		<p>5-ciclopropil-2-(4-metoxifenil)-N-metil-6-(N-(3-(metilsulfonyl)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida</p>
28.9		<p>ácido 4-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butanoico</p>
29.		<p>ácido 5-([5-Ciclopropil-2-(4-etil-fenil)-3-metilcarbamoil-furo[2,3-b]piridin-6-il]-metanosulfonyl-amino)-2,2-dimetil-pentanoico</p>
29.1		<p>ácido 1-{3-[(5-Ciclopropil-3-metilcarbamoil-2-p-tolil-furo[2,3-b]piridin-6-il)-metanosulfonyl-amino]-propil}-ciclobutanocarboxílico</p>

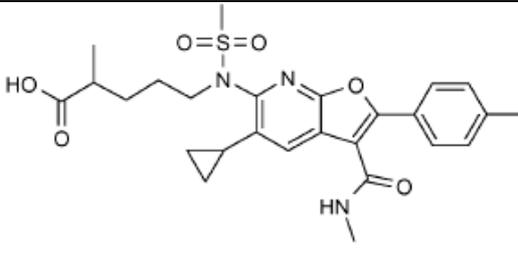
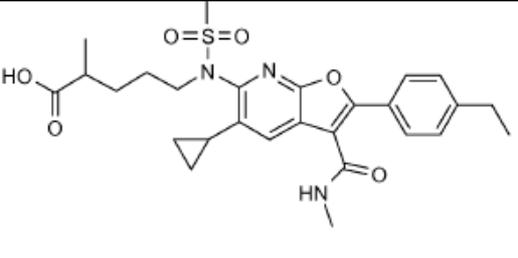
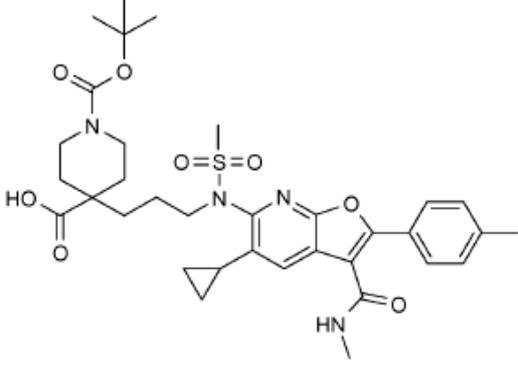
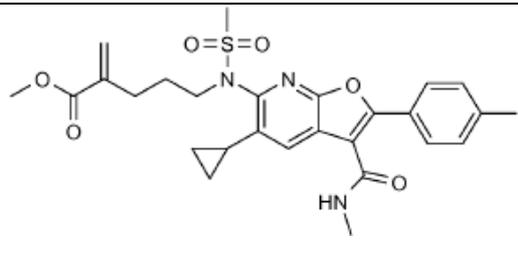
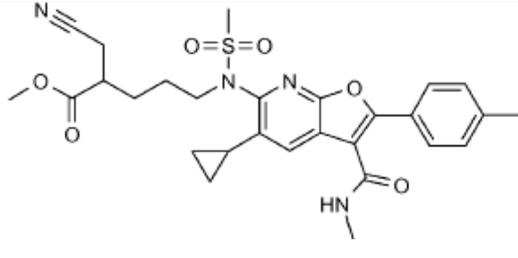
Ej.#	Estructura	Nombre
29.2		<p>ácido 6-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2,2-dimetilhexanoico</p>
29.3		<p>ácido 2-(2-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)etil)ciclopentanocarboxílico</p>
29.4		<p>ácido 2-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil)ciclopentanocarboxílico</p>
29.5		<p>6-(N-(3-cianopropil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-ptolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida</p>
29.6		<p>6-(N-(4-cianobutil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-ptolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida</p>
29.7		<p>ácido 4-(3-(N-(5-ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil) tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico</p>

Ej.#	Estructura	Nombre
29.8		<p>ácido 1-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoi)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil) ciclopropanocarboxílico</p>
29.9		<p>ácido 6-(N-(5-ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoi)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)hexanoico</p>
29.91		<p>ácido 1-(3-(N-(5-ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoi)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil) ciclobutanocarboxílico</p>
29.92		<p>6-(N-(3-(2H-tetrazol-5-il)propil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida</p>
29.93		<p>6-(N-(4-(2H-tetrazol-5-il)butil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-ptolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida</p>
29.94		<p>ácido 4-(4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoi)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico</p>

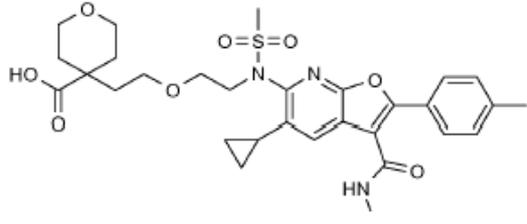
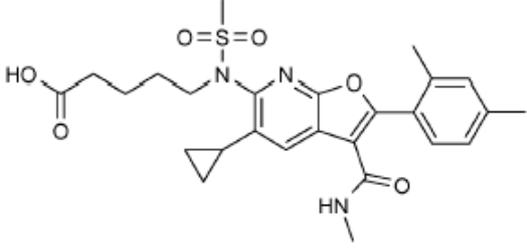
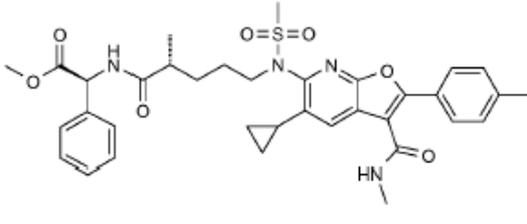
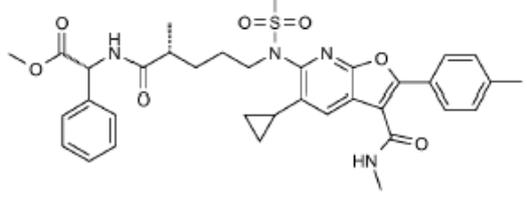
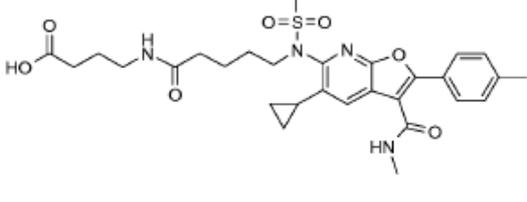
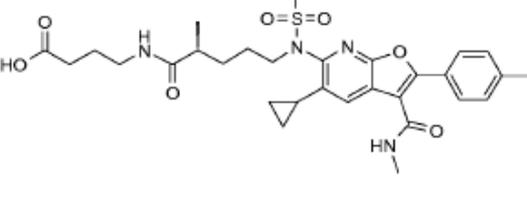
Ej.#	Estructura	Nombre
29.95		<p>ácido 4-(4-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico</p>
29.96		<p>ácido 3-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil) oxetano-3-carboxílico</p>
Ej. de Ref. 29.97		<p>6-(N-alilmetilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida</p>
Ej. de Ref. 29.98		<p>6-(N-(but-3-enil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida</p>
Ej. de Ref. 29.99		<p>5-ciclopropil-N-metil-6-(N-(pent-4-enil)metilsulfonamido)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida</p>

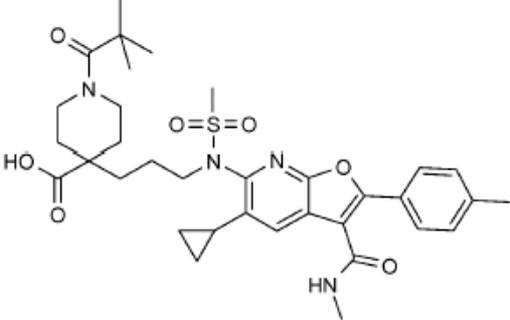
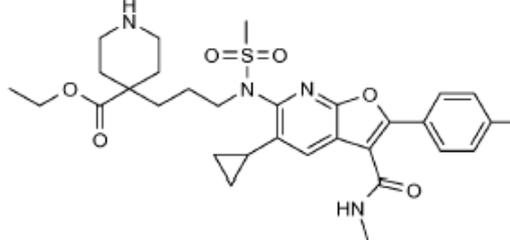
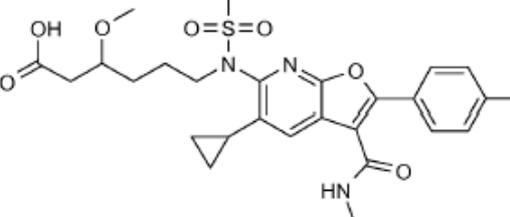
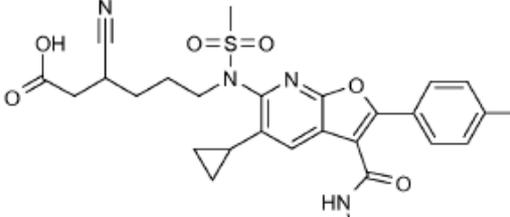
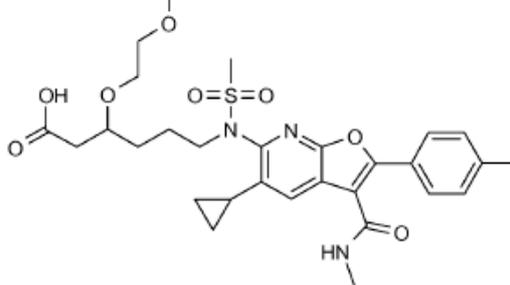
Ej.#	Estructura	Nombre
29.991		ácido 8-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)octanoico
29.992		ácido 9-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)nonanoico
29.993		ácido 10-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)decanoico
29.994		5-ciclopropil-N-metil-6-(N-((5-oxotetrahidrofurano-2-il)metil)metilsulfonamido)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
29.995		ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-4-hidroxipentanoico
29.996		ácido 7-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)heptanoico

Ej.#	Estructura	Nombre
29.997		6-(N-(4-bromobutil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-ptolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
29.998		6-(N-(5-bromopentil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-ptolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
29.999		6-(N-(3-bromopropil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-ptolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida
29.9991		ácido 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metoxi-2-metilpentanoico
29.9992		ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-ptolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metoxi-2-metilpentanoico
29.9993		ácido 1-(3-(N-(5-ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil)ciclopropanocarboxílico

Ej.#	Estructura	Nombre
29.9994		<p>ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-ptolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metilpentanoico</p>
29.9995		<p>ácido 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metilpentanoico</p>
29.9996		<p>ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-ptolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil) piperidina-4-carboxílico</p>
29.9997		<p>5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-ptolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metilenopentanoato de metilo</p>
29.9998		<p>2-(cianometil)-5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-ptolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoato de de metilo</p>

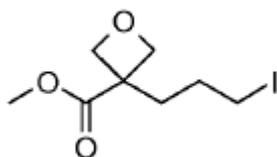
Ej.#	Estructura	Nombre
29.9999		<p>ácido 2-(cianometil)-5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico</p>
29.99991		<p>ácido 4-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil)piperidina-4-carboxílico</p>
29.99992		<p>ácido 1-acetil-4-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil)piperidina-4-carboxílico</p>
29.99993		<p>ácido 4-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil)-1-metilpiperidina-4-carboxílico</p>
29.99994		<p>6-(N-(2-(2-bromoetoxi)etil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-ptolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida</p>

Ej.#	Estructura	Nombre
29.99995		ácido 4-(2-(2-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)etoxi)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico
29.99996		ácido 5-(N-(5-ciclopropil-2-(2,4-dimetilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico
29.99997		2-((R)-5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metilpentanamido)-2-fenilacetato de (S)-metilo
29.99998		2-((R)-5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metilpentanamido)-2-fenilacetato de (R)-metilo
29.99999		ácido 4-(5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanamido)butanoico
29.99991		ácido (S)-4-(5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metilpentanamido)butanoico

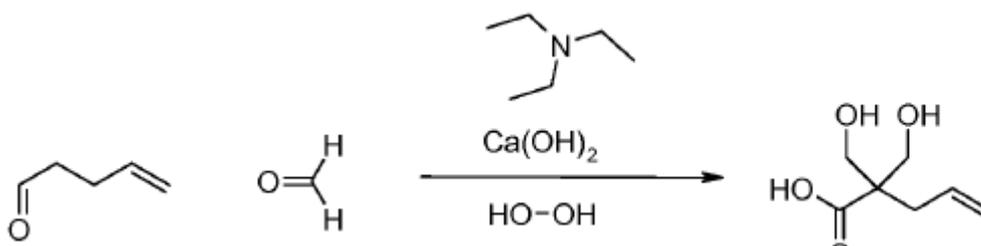
Ej.#	Estructura	Nombre
29.999992		<p>ácido 4-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil)-1-pivaloilpiperidina-4-carboxílico</p>
29.999993		<p>4-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil) piperidina-4-carboxilato de etilo</p>
29.999994		<p>ácido 6-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-3-metoxihexanoico</p>
29.999995		<p>ácido 3-ciano-6-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)hexanoico</p>
Ej. de Ref. 29.999996		<p>ácido 6-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-3-(2-metoxietoxi)hexanoico</p>

Ej.#	Estructura	Nombre
29.999997		ácido 5-(N-(5-(2-hidroxiethyl)-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico
29.999998		ácido 5-(N-(5-ciclopropil-2-(3,4-dimetilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico
29.999999		ácido 5-(N-(5-ciclopropil-2-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico

- El racemato del ejemplo 24.4 se resuelve en enantiómeros individuales mediante HPLC quiral sobre una columna IC 21x250 mm con 18 mL/min 60% de heptano 40% de etanol: el Ejemplo 24.5 se eluye a 13.54 min, y el ejemplo 24.6 eluido a 15.68 min. En los Ejemplos 24.8, 25.5, 25.8, 26.3, se utiliza Pd(PPh₃)₄ en lugar de Pd(OAc)₂ y S-Phos. En los Ejemplos 29.3 y 29.4, las cadenas laterales se preparan de acuerdo con Synlett 2008, No 11, pp 1618-1622 para elaborar 2-ailliciclopentanocarboxilato de metil seguido por analogía a los Ejemplos 41 (ozonolisis, reducción, yodinación) y para elaborar 2-(3-yodopropil) ciclopentanocarboxilato de metilo y (hidroboración, yodinación) 2-(4-yodobutil)ciclopentanocarboxilato de metilo. En el ejemplo 28.4 y 29.7, la cadena lateral se prepara como sigue para elaborar 4-(3-cloropropil)tetrahidro-2H-piran- 4-carboxilato de metilo
- 5
- 10 A una solución de tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (2 g, 13.87 mmol) en THF (27.7 mL), se enfría a -78°C, se agrega bis(trimetilsilil)amida de sodio (25.4 mL, 15.26 mmol) en forma de gotas. Luego se completar, la mezcla se permite calentar hasta 0°C y enfriar de nuevo a -78°C, y se agrega en forma de gotas 1-bromo-3-cloropropano (2.62 g, 16.65 mmol). Luego de terminación, la mezcla se permite calentar hasta 0°C, se agita durante 3hr. A la mezcla de reacción se agrega agua (200 ml) y se extrae con éter de dietilo (300 ml x3). Las capas de éter se combinan, se secan sobre MgSO₄ y se concentran para dar el producto crudo que se utiliza para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 15
- Los Ejemplos 29.8, 29.91, 29.94, y 29.95 se preparan en analogía al Ejemplo 29.7.
- Los Ejemplos 29.92 y 29.93 se preparan de los compuestos de Ejemplos 29.5 y 29.6 respectivamente de acuerdo con el siguiente procedimiento. 6-(N-(3-cianopropil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida (15 mg, 0.032 mmol) se disuelve en DME (1.5 ml), dibutilestannanona (4.0 mg, 0.016 mmol) y azidotrimetilsilano (7.5 mg, 0.064 mmol) se agregan juntos luego se calienta en el microondas durante 20 min a 150°C. La mezcla luego se filtra a través de un lecho de celita y el sólido se lava con EtOAc (25 mL). El orgánico combinado luego se lava con H₂O (10 mL), solución salina (10 mL) y se seca sobre Na₂SO₄, seguido por evaporación del solvente y purificación mediante HPLC (CH₃CN/H₂O/0.1% de TFA).
- 20
- 25 **Ejemplo 29.96** 3-(3-yodopropil)oxetano-3-carboxilato de metilo de cadena lateral se prepara como sigue

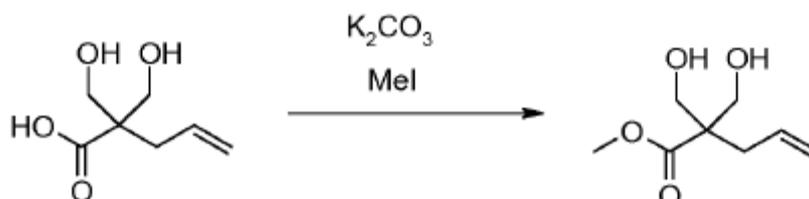


A. Ácido 2,2-Bis(hidroximetil)pent-4-enoico



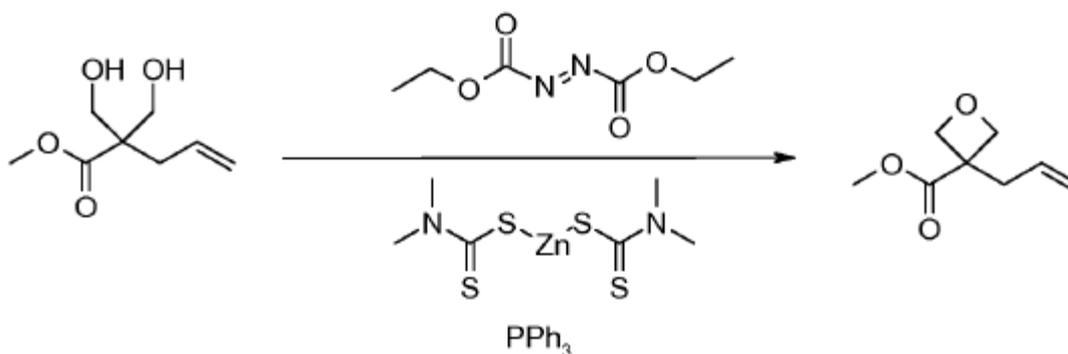
- 5 A una mezcla de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (0.05 eq., 221 mg), TEA (0.05 eq., 0.42 ml) y formalina (37% de solución acuosa, 2.2 eq., 9.8 ml) a temperatura ambiente se agrega lentamente pent-4-enal (1 eq., 5.02 g). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h, y ácido fórmico se agrega hasta pH 7. La mezcla resultante se concentra hasta secado para eliminar materiales de partida volátiles. Se agregan agua (31 ml) y H_2O_2 (30% de solución acuosa, 2 eq., 12 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 h. HCl concentrado se agrega hasta pH 3. La mezcla resultante se concentra hasta secado, se tritura con EtOAc y se filtra. El filtrado se concentra para producir el
- 10 producto crudo (8.72 g) utilizado directamente en la siguiente etapa.

B. 2,2-bis(hidroximetil)pent-4-enoato de metilo



- 15 Una mezcla de ácido 2,2-bis(hidroximetil)pent-4-enoico crudo (1 eq., 8.72 g), K_2CO_3 (3 eq., 22.9 g) y acetona (109 ml) se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se agrega MeI (6 eq., 46.4 g) a 0°C . La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 días y se concentra. Se agregan agua y EtOAc. La capa acuosa se extrae con 3 x EtOAc. Las capas orgánicas se secan sobre MgSO_4 . La cromatografía en gel de sílice utilizando 4-40% de ACN (que contiene 5% de MeOH)-DCM produce el compuesto del título como aceite incoloro (2.2 g, 23% para dos etapas).

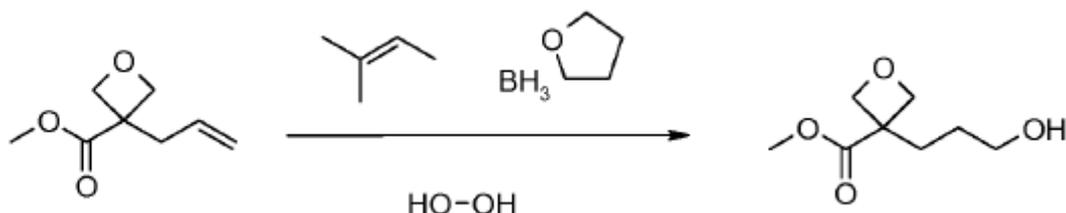
C. 3-aliioxetano-3-carboxilato de metilo



- 20 Se agrega DEAD (1.2 eq., 2.64 g) a una solución de metil 2,2-bis(hidroximetil)pent-4-enoate (1 eq., 2.2 g), Ziram® (1.2 eq., 4.64 g) y trifetilfosfina (1.2 eq., 3.98 g) en PhMe (32 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 días y se filtra. La torta de filtro se lava con 3 x DCM. El filtrado se concentra a 50 torr y 40°C . La

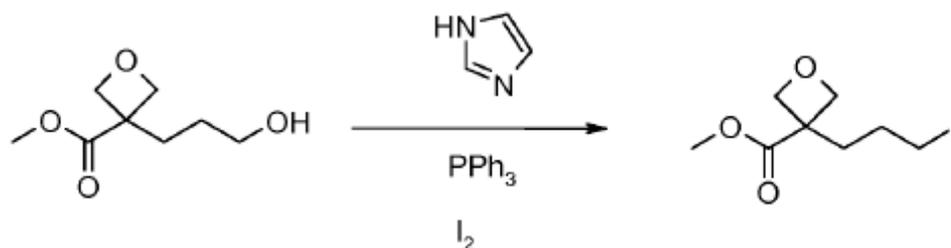
cromatografía en gel de sílice utilizando DCM recto produce el compuesto del título como aceite incoloro (1.27 g, 64%).

D. 3-(3-hidroxiopropil)oxetano-3-carboxilato de metilo



5 El compuesto del título se prepara análogo a 5-hidroxi-2-(2-metoxietil)-2-metilpentanoato de etilo.

E. 3-(3-yodopropil)oxetano-3-carboxilato de metilo



El compuesto del título se prepara análogo a 3-(2-yodoetoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo.

10 Las cadenas laterales para los ejemplos 29.9991, 29.9992, 29.9993, 29.9996 se preparan mediante analogía al ejemplo 29.7.

Las cadenas laterales para los ejemplos 29.9994 y 29.9995 se preparan mediante analogía a 29.96 de las etapas D y E.

El Ejemplo 29.9997 como un subproducto en la síntesis del ejemplo 29.96.

15 El Ejemplo 29.9998 se prepara del compuesto del ejemplo 29.9997 utilizando KCN en 1:1 tert-butanol:DMSO, y el ejemplo 29.9999 se prepara por hidrólisis de NaOH del ejemplo 29.9998.

20 El Ejemplo 29.99991 se prepara del compuesto del ejemplo 29.9996 utilizando ácido trifluoroacético:diclorometano 1:4. El Ejemplo 29.99992 se prepara del compuesto del ejemplo 29.99991 con anhídrido acético/piridina. El Ejemplo 29.99993 se prepara del ejemplo de 29.99991 con formaldehído y triacetoxi borohidruro de sodio. El Ejemplo 29.99993 se prepara utilizando trifluoroácido acético:diclorometano 1:4 con el producto de alquilación antes de hidrólisis en ruta a 29.9996.

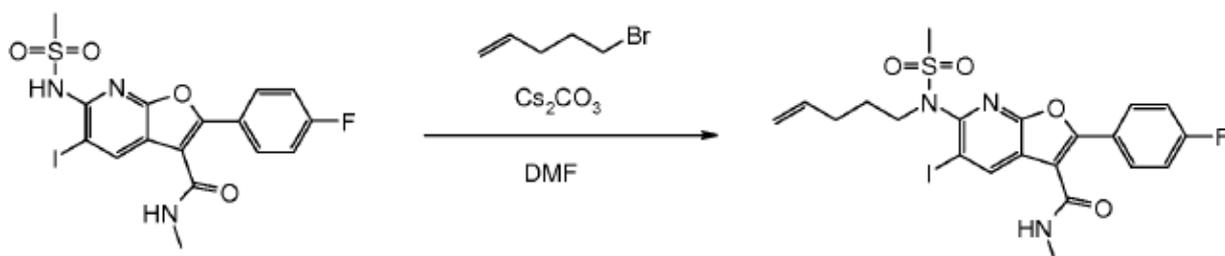
Ejemplos 29.99997, 29.99998, 29.99999 y 29.999991 se preparan mediante acoplamiento de amida al Ejemplo 25.1 utilizando HATU, y diisopropiletilamina en DMF, con los Ejemplos 29.99999 y 29.999991 seguidos por hidrólisis utilizando NaOH ac. El Ejemplo 29.999994 y el ejemplo de Referencia 29.999996 se preparan al agitar el compuesto del ejemplo 44.1 con MeOH y DBU 3:1 a 60°C, e hidrólisis con NaOH 2M aq a 60°C.

25 El Ejemplo 29.999995 se prepara al agitar el compuesto del ejemplo 44.1 con KCN en tBuOH:DMSO 1:1 a 60°C e hidrólisis con NaOH 2M ac a 60°C.

El Ejemplo 29.999997 se obtiene mediante analogía al ejemplo 25.1, el ejemplo de referencia 2.1 y el ejemplo 42 etapa B.

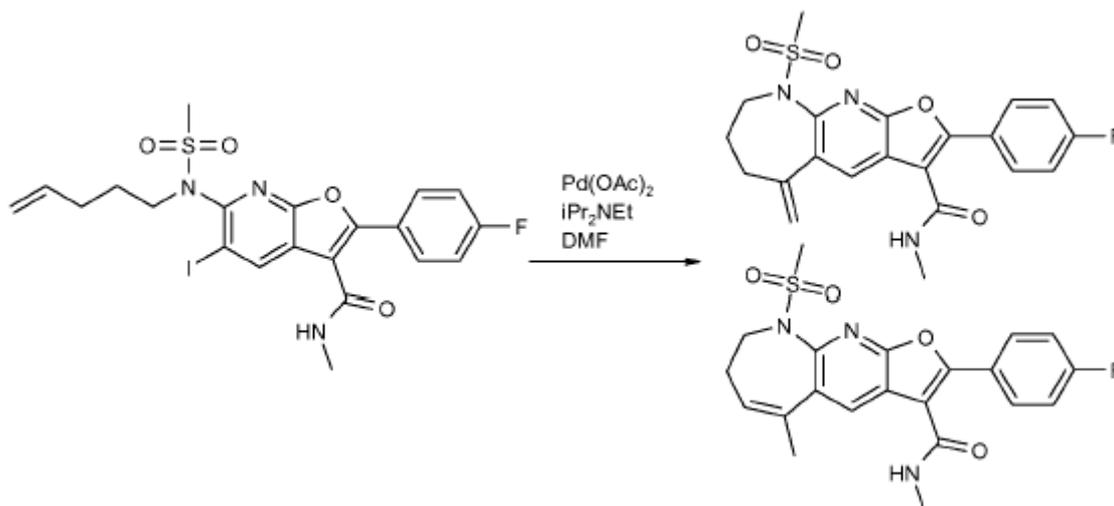
30 **Ejemplo 30.** Metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-9-metanosulfonil-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diazaciclohepta[f]indeno-3-carboxílico

A. Metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-5-yodo-6-(metanosulfonil-pent-4-enil-amino)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



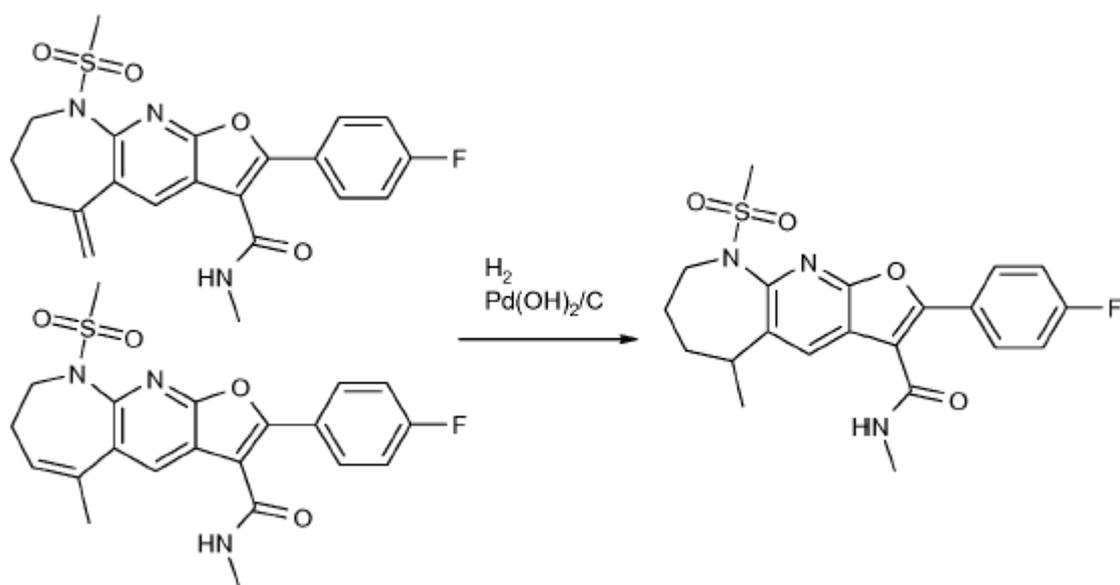
5 Una mezcla de 2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida (440 mg), Cs_2CO_3 (322 mg, 1.1 eq.), 5-bromopent-1-eno (402 mg, 3 eq.) y DMF seco (4.5 ml) se agita en un reactor de microondas a 150°C durante 15 min y se enfría a temperatura ambiente. Se agrega agua y la mezcla se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con 2 x agua. La cromatografía flash en gel de sílice utilizando 0-11% de éter-cloruro de metileno proporciona el compuesto del título (250 mg, 55%). MS (ESI) m/z 558.1 ($M+1$). Tiempo de retención = 1.33 min (Método A).

10 B. Mezcla de metilamida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-9-metanosulfonil-5-metileno-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diaza-ciclohepta[f]indeno-3-carboxílico y metilamida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-9-metanosulfonil-5-metil-8,9-dihidro-7H-1-oxa-9,10-diaza-ciclohepta[f]indeno-3-carboxílico



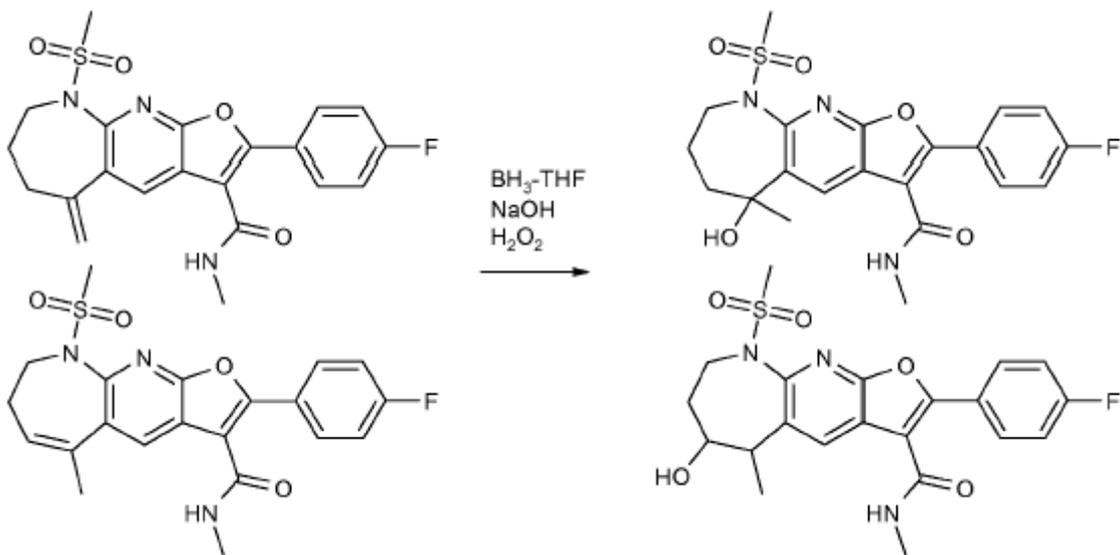
15 Una mezcla de metilamida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-5-yodo-6-(metanosulfonil-pent-4-enil-amino)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (250 mg), trietilamina (0.069 ml, 1.1 eq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 mg, 0.2 eq.) y DMF seco (2.2 ml) se agita en un reactor de microondas a 120°C durante 45 min. La mezcla de reacción fría se purifica para producir una mezcla de isómeros utilizando una HPLC preparativa de Shimadzu con una columna Waters XBridge C_8 30 x 100 mm y una fase móvil de agua (que contiene 0.1% hidróxido de amonio)-acetonitrilo. Tiempo de gradiente: 15 min. 35% isocrático. MS (ESI) m/z 430.1 ($M+1$). Tiempo de retención = 1.42 min (Método A).

C. Metilamida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-9-metanosulfonil-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diaza-ciclohepta[f]indeno-3-carboxílico



La mezcla de metilamida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-9-metanosulfonyl-5-metileno-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diazaciclohepta[f]indeno-3-carboxílico y metilamida de ácido 2-(4-fluorofenil)-9-metanosulfonyl-5-metil-8,9-dihidro-7H-1-oxa-9,10-diazaciclohepta[f]indeno-3-carboxílico (15 mg), Pd(OH)₂ (20% sobre carbono, 4.9 mg), MeOH (0.56 ml) y EtOAc (0.14 ml) se agita bajo hidrógeno durante 1.5 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtra a través de un filtro de jeringa de PTFE 0.2 μm y se concentra para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco. MS (ESI) m/z 432.3 (M+1). Tiempo de retención = 1.23 min (Método A). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 5.88 (br, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.39-3.31 (m, 1H), 2.10-1.62 (m, 6H), 1.49 (d, 3H).

Ejemplo 31. Metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-6-hidroxi-9-metanosulfonyl-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diaza-ciclohepta[f]indeno-3-carboxílico y **Ejemplo 32.** Metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-5-hidroxi-9-metanosulfonyl-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diaza-ciclohepta[f]indeno-3-carboxílico



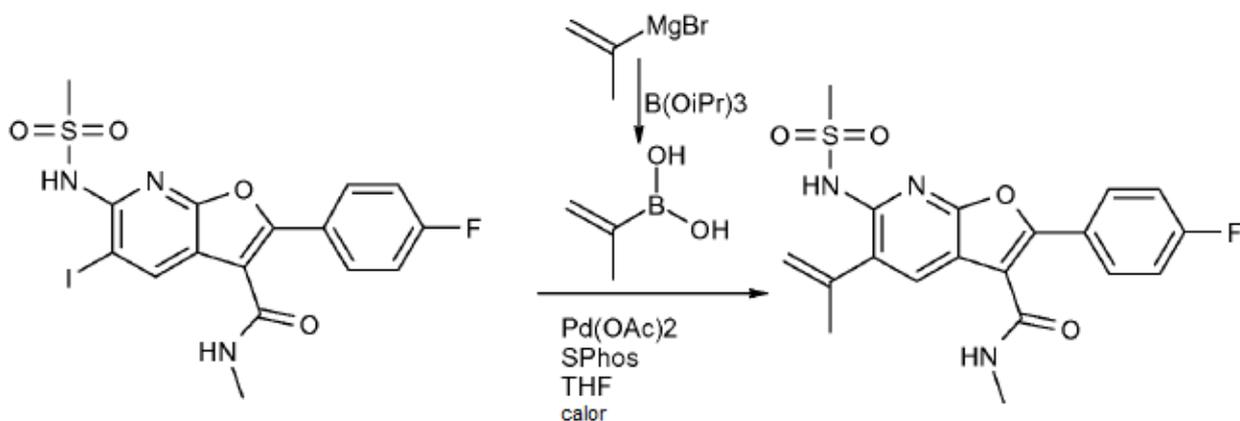
A una mezcla de metilamida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-9-metanosulfonyl-5-metileno-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diazaciclohepta[f]indeno-3-carboxílico y metilamida de ácido 2-(4-fluorofenil)-9-metanosulfonyl-5-metil-8,9-dihidro-7H-1-oxa-9,10-diazaciclohepta[f]indeno-3-carboxílico (30 mg) se agrega solución de BH₃-THF en THF (1 M, 0.14 ml, 2 eq.) a 0°C. La mezcla se agita a 5°C durante 16 h. Se agregan lentamente NaOH (10% de solución ac., 2 eq.) y H₂O₂ (30% de solución ac., 0.030 ml, 4 eq.). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción luego se diluye con EtOAc y las capas se separan. La fase acuosa se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan (Na₂SO₄), y se concentran en vacío. El residuo se purifica utilizando una HPLC preparativa Shimadzu con una columna Waters XBridge C₈ 30 x 100 mm y una fase móvil de agua (que contiene 0.1% hidróxido de amonio)-acetonitrilo. Gradiente 25-35% durante 10 min.

Ejemplo 31 MS (ESI) m/z 448.1 (M+1). Tiempo de retención = 1.28 min, Método A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 8.17 (s, 1 H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.81 (br, 1 H), 3.92 (br, 1 H), 3.78 (br, H), 3.55 (br, 1 H), 3.44 (s, 3H), 3.30 (br, 1 H), 3.01 (br, 1 H), 2.90 (d, 3H), 1.90-1.73 (m, 2H), 1.41 (d, 3H).

5 **Ejemplo 32** MS (ESI) m/z 448.1 (M+1). Tiempo de retención = 1.33 min, Método A. RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 8.57 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.81 (br, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.91 (d, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.08-1.79 (m, 4H), 1.62 (s, 3H).

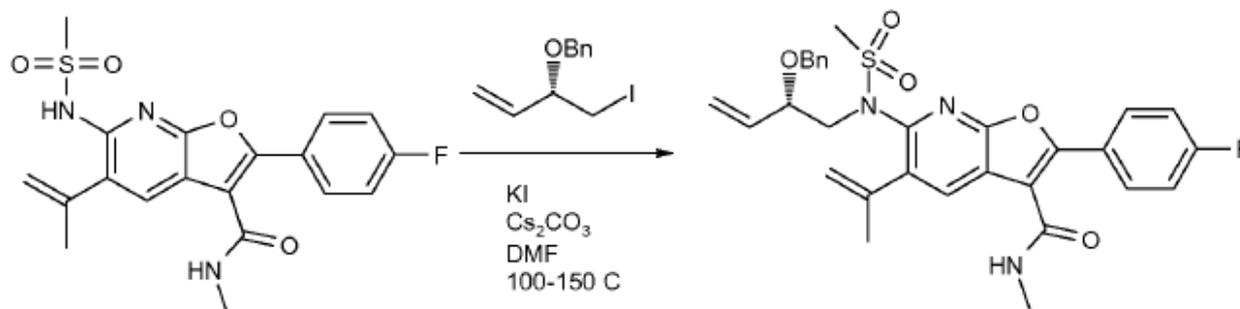
Ejemplo 33: Metilamida de ácido (5R,7S)-2-(4-Fluoro-fenil)-7-hidroxi-9-metanosulfonyl-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diaza-ciclohepta[f]indeno-3-carboxílico y **Ejemplo 34:** metilamida de ácido (5S,7S)-2-(4-Fluoro-fenil)-7-hidroxi-9-metanosulfonyl-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diazaciclohepta[f]indeno-3-carboxílico

10 A. 2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)-5-(prop-1-en-2-il)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida

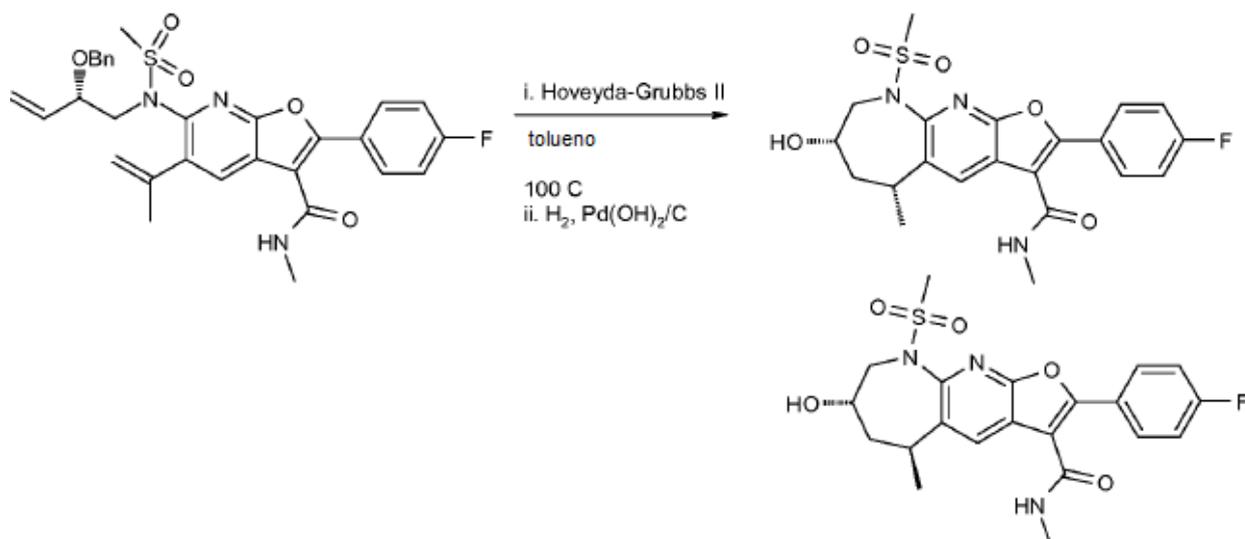


15 Un bromuro de prop-1-en-2-ilmagnesio (solución de THF 0.5 M, 6.1 ml, 5 eq.) en un tubo de microondas secado por calor a 0°C se agrega borato de triisopropilo (0.71 ml, 5 eq.). La mezcla se agita a 0°C durante 15 min y se calienta a temperatura ambiente. Se agrega K₂CO₃ (solución ac. 2 M, 1.5 ml, 5 eq.). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregan 2-(4-Fluorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida (300 mg, 1 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (106 mg, 0.15 eq.). La mezcla se desgasifica, se agita en un reactor de microondas a 120°C durante 20 min y se enfría. Se agrega agua seguida por LiOH (solución ac. 1 M, 1.8 ml). La mezcla se lava con éter. Tomó mucho tiempo para que las capas se sedimentaran. Esta puede ser una meta fase sólida que se puede filtrar como producto puro.) La capa ac. Se acidifica a pH 3.5 utilizando ácido cítrico saturado. El precipitado se filtra, se lava con agua y se liofiliza para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (180 mg, 73%). MS (ESI) m/z 404.2 (M+1). Tiempo de retención = 1.23 min (Método A).

20 **B. Ejemplo 35:** (S)-6-(N-(2-(benciloxi)but-3-enil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-5-(prop-1-en-2-il)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida



25 2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)-5-(prop-1-en-2-il)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida (87 mg, 0.216 mmol), (S)-((1-yodobut-3-en-2-iloxi)metil)benceno (62.1 mg, 0.216 mmol) y carbonato de cesio (70.3 mg, 0.216 mmol) se calientan bajo irradiación de microondas durante 30 min a 120°C. La HPLC proporciona (S)-6-(N-(2-(benciloxi)but-3-enil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-5-(prop-1-en-2-il)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida (70 mg, 0.124 mmol, 57.6% de rendimiento)



5 A una solución de (S)-6-(N-(2-(benciloxi)but-3-enil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-5-(prop-1-en-2-il)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida (543 mg, 0.963 mmol) en tolueno se agrega catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (6 mg, 0.0096 mmol), y la mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 18 h. Después de que se juzga completa la reacción mediante LCMS, el tolueno se elimina en vacío, y el sólido se tritura con metanol para producir metilamida de ácido (S)-7-Benciloxi-2-(4-fluorofenil)-9-metansulfonil-5-metil-8,9-dihidro-7H-1-oxa-9,10-diaza-ciclohepta[f]indeno-3-carboxílico que se toma directamente en la siguiente etapa.

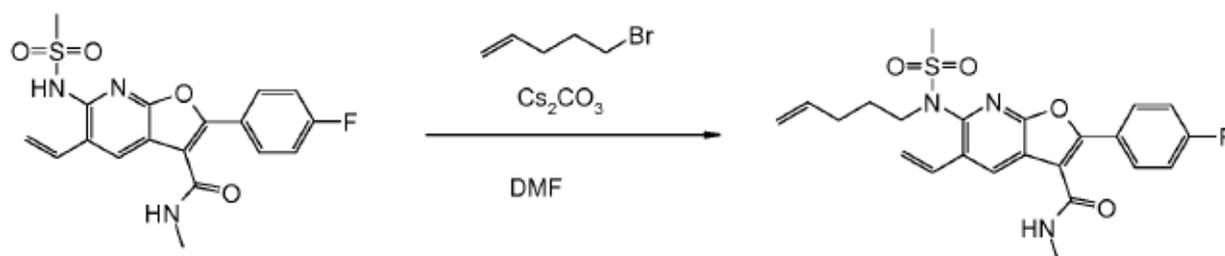
10 A una solución de metilamida de ácido (S)-7-Benciloxi-2-(4-fluoro-fenil)-9-metansulfonil-5-metil-8,9-dihidro-7H-1-oxa-9,10-diaza-ciclohepta[f]indeno-3-carboxílico (252 mg, 0.471 mmol) en 10:1 acetato de etilo-etanol se agrega 25 mg 5% de Pd/C y la mezcla de reacción se agita bajo un balón de H₂ hasta que se juzga completa mediante LCMS. La mezcla de reacción se filtra, se evapora hasta secado y se resuelve sobre IA semiprep con 40% de EtOH/heptano.

El Pico 1 se eluye a 7.41 min: Ejemplo 34 metilamida de ácido (5S,7S)-2-(4-Fluoro-fenil)-7-hidroxi-9-metansulfonil-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diaza-ciclohepta[f]indeno-3-carboxílico

15 El Pico 2 se eluye a 15.47 min: Ejemplo 33 metilamida de ácido (5R,7S)-2-(4-Fluoro-fenil)-7-hidroxi-9-metansulfonil-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diaza-ciclohepta[f]indeno-3-carboxílico (51 mg, 0.114 mmol)

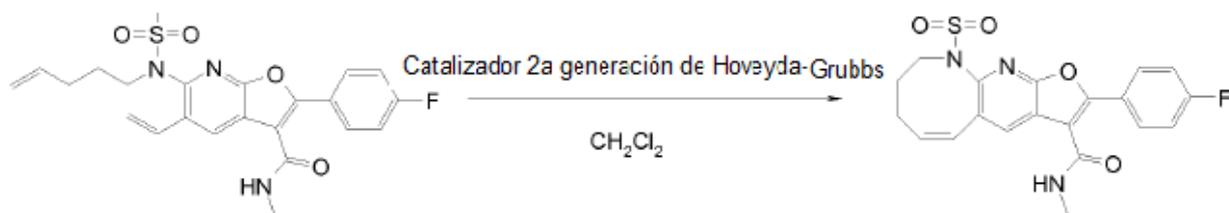
20 **Ejemplo 36:** A. 2-(4-Fluorofenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)-5-vinilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida se prepara mediante analogía a 2-(4-Fluorofenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)-5-(prop-1-en-2-il)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida, etapa A del Ejemplo 33. Se puede utilizar viniltrifluoroborato de potasio como el socio de acoplamiento.

B. 2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(pent-4-enil)metilsulfonamido)-5-vinilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida



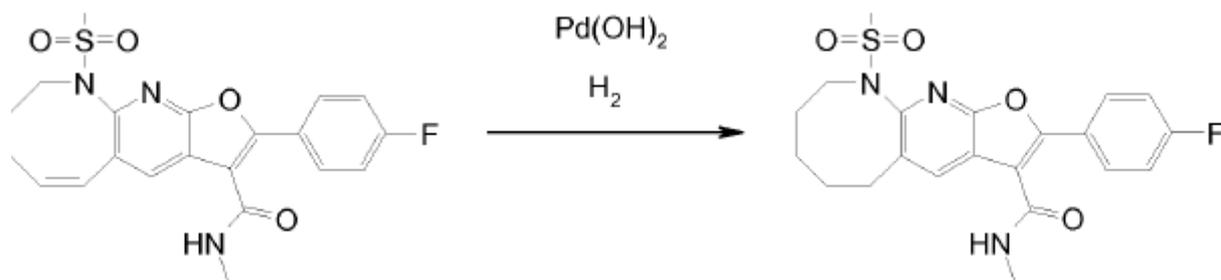
El compuesto del título se prepara análogo a metilamida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-5-yodo-6-(metansulfonil-pent-4-enil-amino)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico. MS (ESI) m/z 458.2 (M+1) Tiempo de retención 1.66 min (Método A).

25 C. Metilamida de ácido (Z)-2-(4-Fluoro-fenil)-10-metansulfonil-7,8,9,10-tetrahidro-1-oxa-10,11-diaza-cicloocta[f]indeno-3-carboxílico



- 5 Una mezcla de 2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(pent-4-enil)metilsulfonamido)-5-vinilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida (5.0 mg, 1 eq.), catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (0.7 mg, 0.1 eq.) y cloruro de metileno (0.55 ml) se desgasifica y se agita en un reactor de microondas a 100°C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se filtra a través de un filtro de jeringa de PTFE de 0.2 µm y se concentra para producir el compuesto del título crudo que se utiliza sin purificación en la siguiente etapa.

D. Metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-10-metanosulfonil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1-oxa-10,11-diaza-cicloocta[f]indeno-3-carboxílico

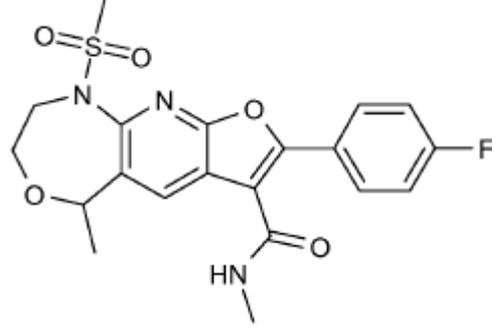
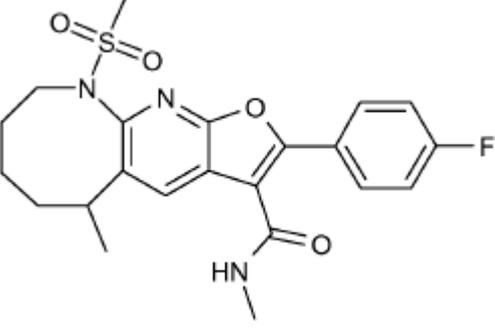
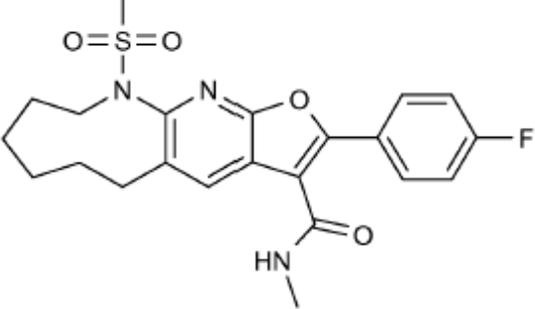
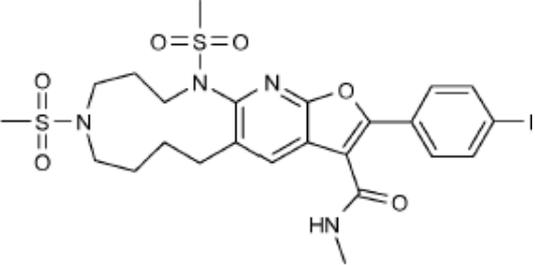
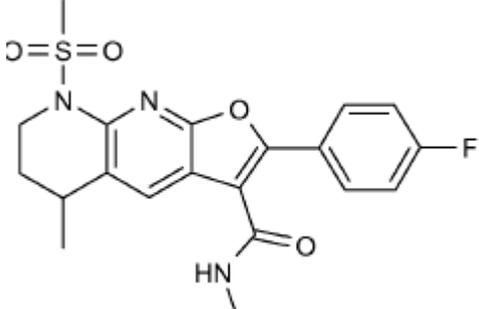


- 10 El compuesto del título se prepara análogo a metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-9-metanosulfonil-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diaza-ciclohepta[f]indeno-3-carboxílico. La mezcla de reacción se purifica utilizando una HPLC preparativa de Shimadzu con una columna Waters XBridge C₈ 30 x 100 mm y una fase móvil de agua (que contiene 0.1% hidróxido de amonio)-acetonitrilo. Gradiente: 25-35% durante 10 min. MS (ESI) m/z 432.0 (M+1). Tiempo de retención 1.45 min (Método A). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 2H), 5.72 (br, 1H), 4.75-4.70 (m, 1 H), 4.15-4.10 (m, 1 H), 3.66-3.61 (2 H), 3.31 (s, 3H), 3.01 (d, 3H), 1.80-1.30 (m, 6H).
- 15

Los compuestos en la Tabla 9 se preparan en analogía al Ejemplo 30 y el Ejemplo 36.

Tabla 9

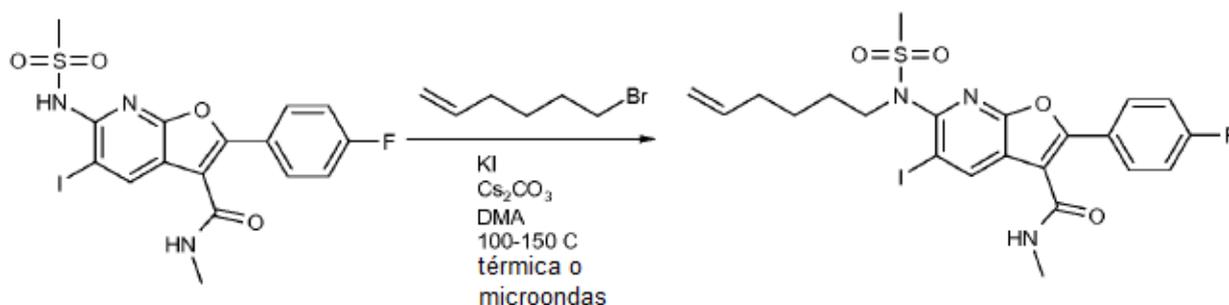
Ej.#	Estructura	Nombre
36.1		metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-9-metanosulfonil-5-metileno-5,7,8,9-tetra hidro-1,6-dioxa-9, 10- diaza-ciclohepta[f]indeno-3-carboxílico

Ej.#	Estructura	Nombre
36.2		metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-9-metanosulfonil-5-metil-5,7,8,9- tetrahidro-1,6-dioxa-9,10-diazaciclohepta[f]indeno-3-carboxílico
36.3		metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-10-metanosulfonil-5-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1-oxa-10,11-diaza-cicloocta[f]indeno-3-carboxílico
36.4		metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-11-metanosulfonil-6,7,8,9,10,11- hexahidro-5H-1-oxa-11,12-diazacyclonona[f]indeno-3-carboxílico
36.5		metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-9,13-bismetanosulfonil-6,7,8,9,10,11,12,13-octahidro-5H-1-oxa-9,13,14-triazacycloundeca[f]indeno-3-carboxílico
36.6		2-(4-fluorofenil)-N,5-dimetil- 8-(metilsulfonil)-5,6,7,8- tetrahidrofuro[2,3- b][1,8]naftiridina-3-carboxamida

El Ejemplo 36.5 se prepara en analogía al Ejemplo 30 del compuesto del ejemplo 23.994.

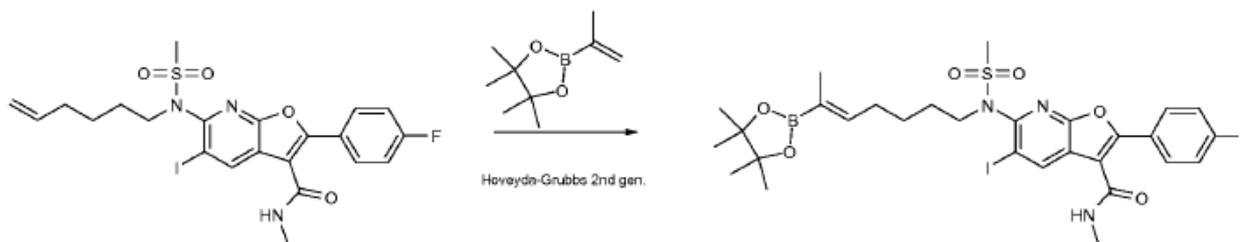
Ejemplo 37. Metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-11-metanosulfonil-5-metil-6,7,8,9,10,11-hexahidro-5H-1-oxa-11,12-diazaciclono[n]f[í]ndeno-3-carboxílico

5 A. 2-(4-Fluorofenil)-6-(N-(hex-5-enil)metilsulfonamido)-5-yodo-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida



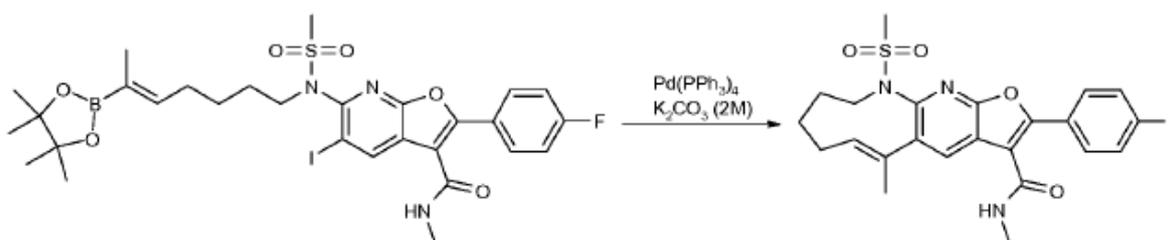
El compuesto del título se prepara análogo a 2-(4-fluorofenil)-6-(N-(pent-4-enil)metilsulfonamido)-5-yodo-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida. MS (ESI) m/z 571.9 (M+1). Tiempo de retención = 1.63 min (Método A).

10 B. 2-(4-Fluorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hept-5-enil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida



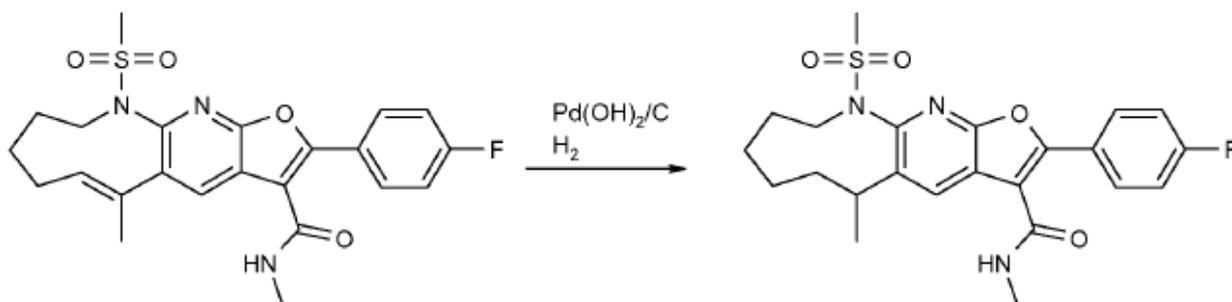
15 Una mezcla de 2-(4-fluorofenil)-6-(N-(hex-5-enil)metilsulfonamido)-5-yodo-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida (95 mg, 1 eq.), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (140 mg, 5 eq.), catalizador de Hoveyda-Grubbs (2ª generación) (10 mg, 0.1 eq.) y cloruro de metileno (17 ml) se desgasifica y se agita en un reactor de microondas a 100°C durante 15 min. La mezcla de reacción fría se purifica utilizando una HPLC preparativa Shimadzu con una columna Waters XBridge C₈ 30 x 100 mm y una fase móvil de agua (que contiene 0.1% hidróxido de amonio)-acetonitrilo. Tiempo de gradiente: 15 min. MS (ESI) m/z 712.0 (M+1). Tiempo de retención = 1.51 min (Método 8).

20 C. Metilamida de ácido (E)-2-(4-Fluoro-fenil)-11-metanosulfonil-5-metil-8,9,10,11-tetrahydro-7H-1-oxa-11,12-diazaciclono[n]f[í]ndeno-3-carboxílico



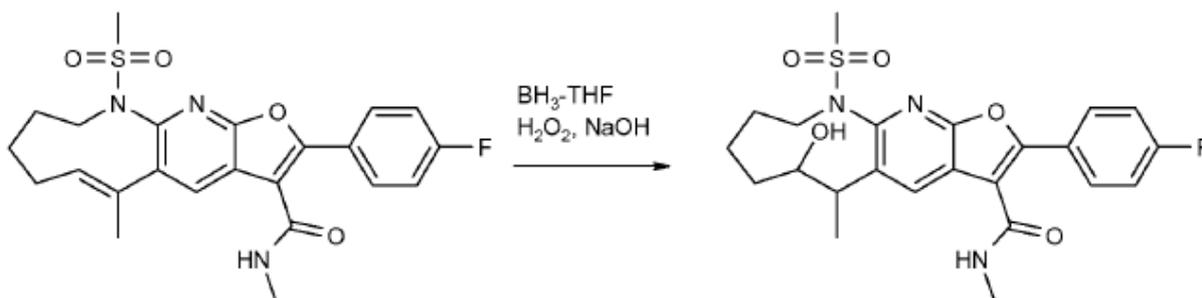
25 Una mezcla de 2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)hept-5-enil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida (18 mg, 1 eq.), K₂CO₃ (solución ac. 2 M, 0.025 ml, 2 eq.), Pd(PPh₃)₄ (7.1 mg, 0.2 eq.) y THF (13 ml) se desgasifica y se agita en un reactor de microondas a 130°C durante 1 h. La mezcla se enfría y se agrega agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa de EtOAc se seca sobre MgSO₄ y se concentra para producir el compuesto del título crudo que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación. MS (ESI) m/z 458.1 (M+1). Tiempo de retención 1.07 min (Método 8).

D. Metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-11-metanosulfonyl-5-metil-6,7,8,9,10,11-hexahidro-5H-1-oxa-11,12-diazaciclono[n]a[f]indeno-3-carboxílico



5 El compuesto del título se prepara análogo a metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-9-metanosulfonyl-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diaza-ciclohepta[f]indeno-3-carboxílico. La mezcla de reacción se purifica utilizando una HPLC preparativa de Shimadzu con una columna Waters XBridge C₈ 30 x 100 mm y una fase móvil de agua (que contiene 0.1% hidróxido de amonio)-acetonitrilo. Tiempo de gradiente: 10 min. MS (ESI) m/z 460.1 (M+1). Tiempo de retención 1.59 min (Método A).

10 **Ejemplo 38.** Metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-6-hidroxi-11-metanosulfonyl-5-metil-6,7,8,9,10,11-hexahidro-5H-1-oxa-11,12-diaza-ciclono[n]a[f]indeno-3-carboxílico

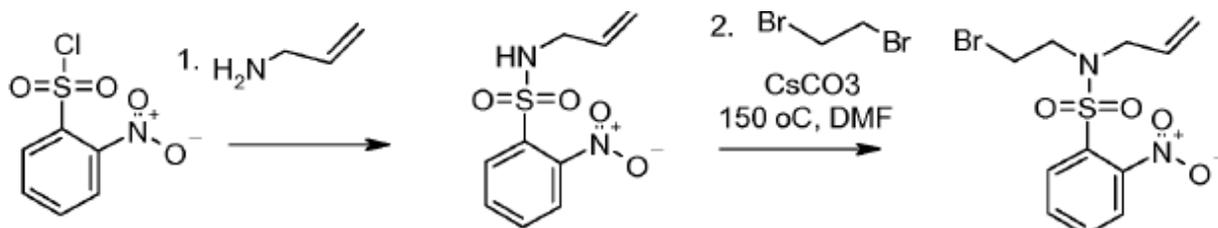


15 El compuesto del título se prepara análogo a metilamida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-6-hidroxi-9-metanosulfonyl-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diaza-ciclohepta[f]indeno-3-carboxílico. La mezcla de reacción se purifica utilizando una HPLC preparativa de Shimadzu con una columna Waters XBridge C₈ 30 x 100 mm y una fase móvil de agua (que contiene 0.1% hidróxido de amonio)-acetonitrilo. Gradiente: 26-30% durante 15 min. MS (ESI) m/z 476.3 (M+1). Tiempo de retención 1.34 min (Método A). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 8.17 (s, 1 H), 8.09-8.01 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 2H), 4.17-4.12 (m, 1 H), 3.93-3.88 (m, 1 H), 3.55-3.47 (m, 1 H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.92 (d, 3H), 1.89-1.75 (m, 6H), 1.42 (d, 3H).

20 **Ejemplo 39:** Metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-9-metanosulfonyl-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diaza-ciclohepta[f]indeno-3-carboxílico se elabora mediante analogía al Ejemplo 36. MS (ESI) m/z 418.0 (M+1). Tiempo de retención 1.41 min (Método A).

Ejemplo 40: metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-7,10-bis-metanosulfonyl-5-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1-oxa-7,10,11-triaza-cicloocta[f]indeno-3-carboxílico

A. N-Alil-N-(2-bromo-etil)-2-nitro-bencenosulfonamida

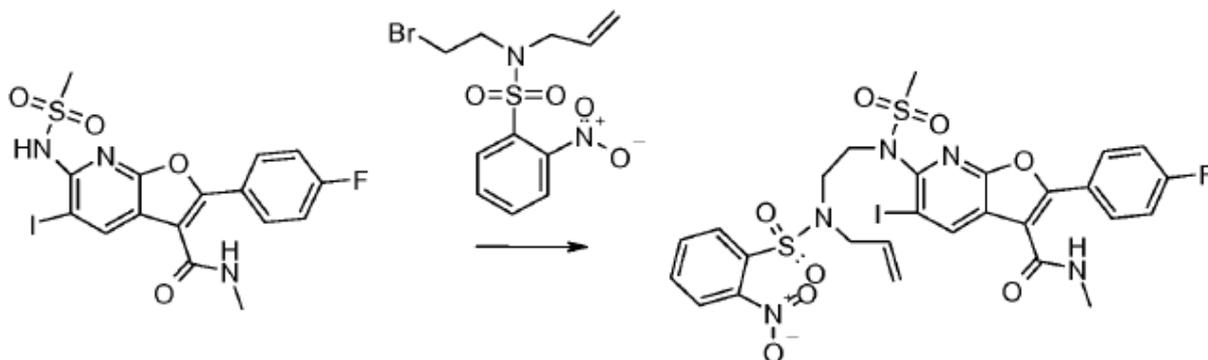


25

N-Alil-2-nitro-bencenosulfonamida se prepara siguiendo el procedimiento reportado por Cluzeau et al (Cluzeau, J.; Oishi, S.; Ohno, H.; Wang, Z.; Evans, B.; Peiper, S. C.; Fujii, N. *Org. Biomol. Chem.* 2007, 5, 1915-1923.)

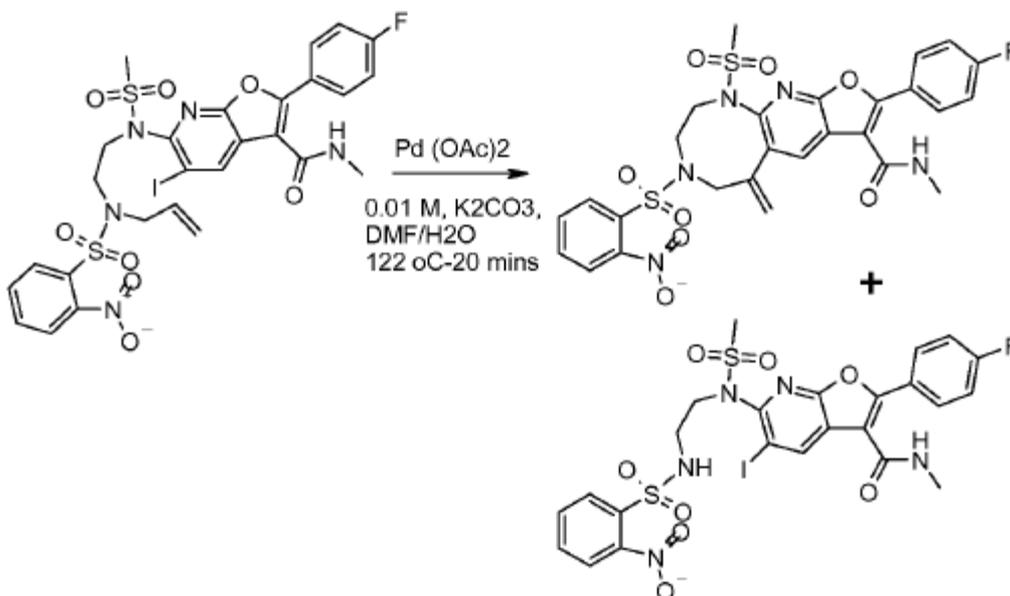
5 N-Alil-2-nitro-bencenosulfonamida (570 mg, 2.35 mmol) se disuelve en DMF (5 mL) y luego se agrega CsCO₃ (920 mg, 2.82 mmol) y 1,2-dibromoetano (884 mg, 4.71 mmol). La mezcla luego se coloca en microondas durante 30 min a 150°C, luego se filtra y el sólido se lava con EtOAc (30 mL). La capa orgánica se lava con solución salina (20 mL) y luego se seca sobre Na₂SO₄ y luego se concentra hasta secado. HPLC (CH₃CN/H₂O/0.1% de TFA) proporciona N-Alil-N-(2-bromo-etil)-2-nitro-bencenosulfonamida (400 mg, 48%). MS-ES [M + H]⁺ = 351.1.

B. Metilamida de ácido 6-((2-[Alil-(2-nitro-bencenosulfonyl)-amino]-etil)-metanosulfonyl-amino)-2-(4-fluoro-fenil)-5-yodofuro[2,3-b]piridina-3-carboxílico



10 Metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-5-yodo-6-metanosulfonylamino-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (150 mg, 0.31 mmol) se disuelve en DMA (4 mL) y Cs₂CO₃ (110 mg, 0.34 mmol) y se agrega N-Alil-N-(2-bromo-etil)-2-nitrobencenosulfonamida (214 mg, 0.61 mmol) y la mezcla se coloca en el microondas durante 30 min a 150°C. La mezcla luego se filtra y el sólido se lava con EtOAc (30 mL). La capa orgánica se lava con H₂O (10 mL) luego solución salina (20 mL) y luego se seca sobre Na₂SO₄ luego se concentra hasta secado. HPLC (CH₃CN/H₂O/0.1% de TFA) proporciona metilamida de ácido 6-((2-[Alil-(2-nitro-bencenosulfonyl)-amino]-etil)-metanosulfonyl-amino)-2-(4-fluoro-fenil)-5-yodo-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (45 mg, 19%). MS-ES [M + H]⁺ = 758.3.

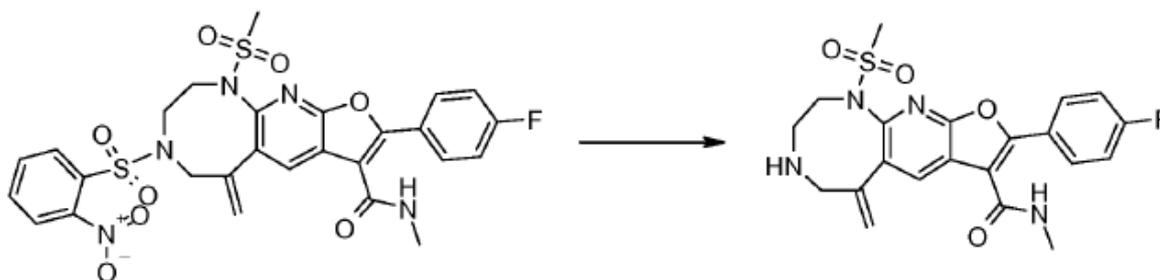
20 C. Metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-10-metanosulfonyl-5-metileno-7-(2-nitrobencenosulfonyl)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1-oxa-7,10,11-triaza-cicloocta[f]indeno-3-carboxílico y metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-5-yodo-6-((metanosulfonyl-[2-(2-nitro-bencenosulfonylamino)-etil]-amino)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



Metilamida de ácido 6-((2-[Alil-(2-nitro-bencenosulfonyl)-amino]-etil)-metanosulfonyl-amino)-2-(4-fluoro-fenil)-5-yodofuro[2,3-b]piridina-3-carboxílico (50 mg, 0.07 mmol) se disuelve en DMF/H₂O (10:1, 2 mL: 0.2 mL) y diacetoxipaladio (0.5 mg, 2.64 μmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (8.17 mg, 0.02 mmol) y carbonato de potasio

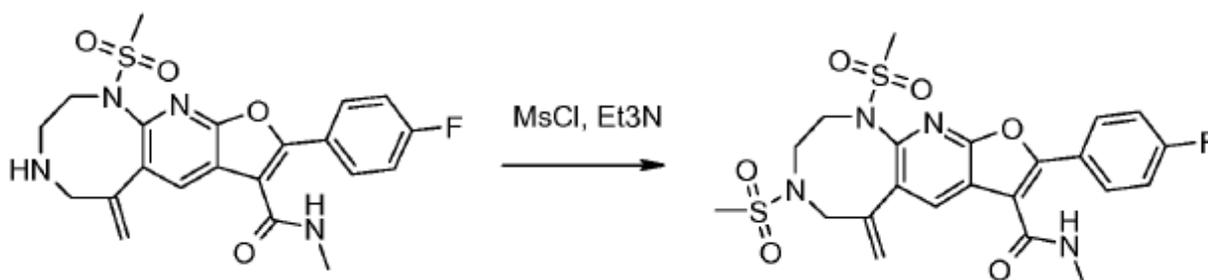
(13.7 mg, 0.10 mmol) se agregan juntos luego se calienta en el microondas durante 20 min a 122°C. La mezcla luego se filtra a través de un lecho de celita y el sólido se lava con EtOAc (25 mL). El orgánico combinado luego se lava con H₂O (10 mL), solución salina (10 mL) y se seca sobre Na₂SO₄, seguido por evaporación del solvente. HPLC (CH₃CN/H₂O/0.1% de TFA) proporciona metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-10-metanosulfonil-5-metileno-7-(2-nitro-bencenosulfonil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1-oxa-7,10,11-triazacicloocta[f]indeno-3-carboxílico (10 mg, 27%). MS-ES [M+H]⁺ = 632.3 y metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-5-yodo-6-(metanosulfonil-[2-(2-nitro-bencenosulfonilamino)-etil]-amino)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (3 mg, 7%). MS-ES [M + H]⁺ = 718.0.

D. Metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-10-metanosulfonil-5-metileno-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1-oxa-7,10,11-triazacicloocta[f]indeno-3-carboxílico



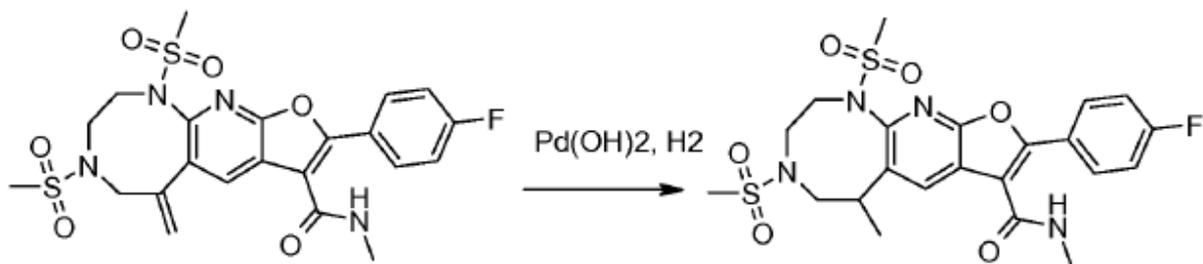
Metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-10-metanosulfonil-5-metileno-7-(2-nitro-bencenosulfonil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1-oxa-7,10,11-triazacicloocta[f]indeno-3-carboxílico (4 mg, 7.94 μmol) se disuelve en THF anhidro (0.5 mL) y a esta solución Cs₂CO₃ (25.9 mg, 0.08 mmol) seguido por PS-tiofenol (Cardullo et. al Synlett 2005) (100 mg de resina con una carga de 2 mmol/g). Esta cantidad de resina se trata previamente al agitar durante 30 min en un frasco sellado con 2 mL de una solución 0.7 M de PPh₃ en THF desoxigenado seco. La resina se filtra sobre un cristal sinterizado, se lava con THF seco y luego se utiliza inmediatamente sin secado. La mezcla luego se agita lentamente durante la noche. El sólido filtrado luego se lava diversas veces con THF (25 mL) y CH₂Cl₂ (20 mL). El orgánico combinado se evapora para producir metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-10-metanosulfonil-5-metileno-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1-oxa-7,10,11-triazacicloocta[f]indeno-3-ácido (2 mg, 56%). MS-ES [M+H]⁺ = 444.9. Cardullo, F.; Donati, D.; Merlo, G.; Paio, A.; Salaris, M.; Taddei, M.; Synlett. 2005, 19, 2996-2998.

E. Metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-7,10-bis-metanosulfonil-5-metileno-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1-oxa-7,10,11-triazacicloocta[f]indeno-3-carboxílico



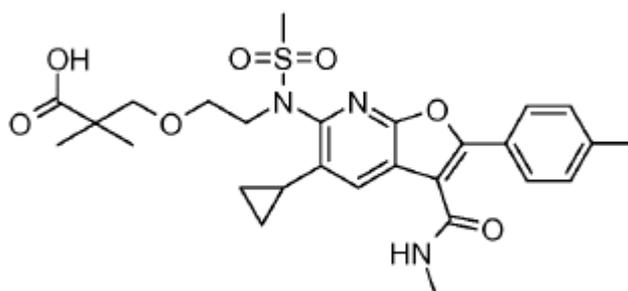
Metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-10-metanosulfonil-5-metileno-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1-oxa-7,10,11-triazacicloocta[f]indeno-3-carboxílico (6.0 mg, 0.013 mmol) se disuelve en DCM (2 mL) y la solución se enfría a 0°C. Se agrega cloruro de metanosulfonilo (7.7 mg, 0.07 mmol) seguido por trietilamina (6.83 mg, 0.07 mmol) y la reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente durante 3 h luego se evapora hasta secado y se coloca sobre el alto vacío durante la noche. La muestra luego se vuelve a disolver en EtOAc (25 mL) y luego se lava con HCl 1 N (10 mL), luego solución salina (20 mL) y se seca sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se concentra para producir metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-7,10-bis-metanosulfonil-5-metileno-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1-oxa-7,10,11-triazacicloocta[f]indeno-3-carboxílico (3 mg, 42%). MS-ES [M+H]⁺ = 523.0.

F. metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-7,10-bis-metanosulfonil-5-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1-oxa-7,10,11-triazacicloocta[f]indeno-3-carboxílico

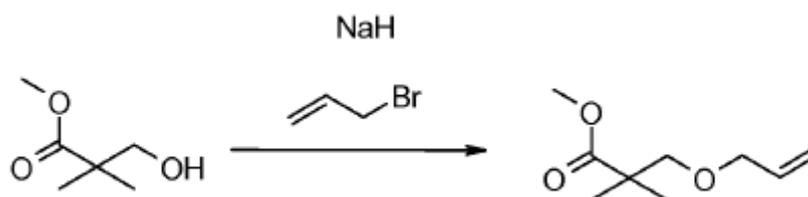


5 A metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-7,10-bis-metanosulfonyl-5-metileno-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1-oxa-7,10,11-triazacicloocta[f]indeno-3-carboxílico (3 mg, 5.74 μmol) disuelta en MeOH:EtOAc (1:1 1 mL) se agrega dihidroxipaladio (0.5 mg, 2.87 μmol). La reacción se equipa con un balón de H₂ y luego se agita durante la noche. La mezcla se filtra a través de un lecho de celita y se lava con MeOH (10 mL) y EtOAc adicional (10 mL) y luego se concentra y se purifica por HPLC (CH₃CN/H₂O/0.1% de TFA) para proporcionar metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-7,10-bis-metanosulfonyl-5-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1-oxa-7,10,11-triaza-cicloocta[f]indeno-3-carboxílico (140 μg , 3%). MS-ES [M+H]⁺ = 525.2.

10 **Ejemplo 41:** ácido 3-(2-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido) etoxi)-2,2-dimetilpropanoico

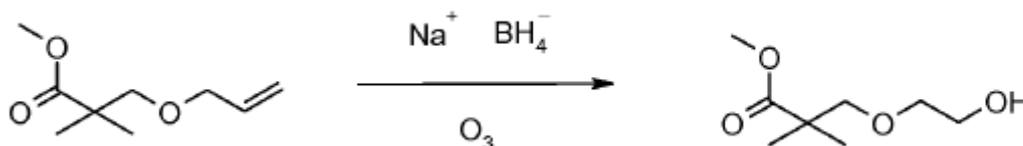


A. 3-(aliloxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo



15 A una mezcla de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo (5.59 g, 1 eq.) y DMF (42 ml) a 0°C se agregan lentamente NaH (60% en aceite mineral, 1.69 g, 1 eq.). Después de 30 min, se agrega 3-bromoprop-1-eno (5.12 g, 1 eq.). La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se agrega cuidadosamente agua. La mezcla resultante se extrae con EtOAc, se seca sobre MgSO₄ y se concentra para producir un aceite amarillo claro que se va a utilizar en la siguiente etapa sin purificación.

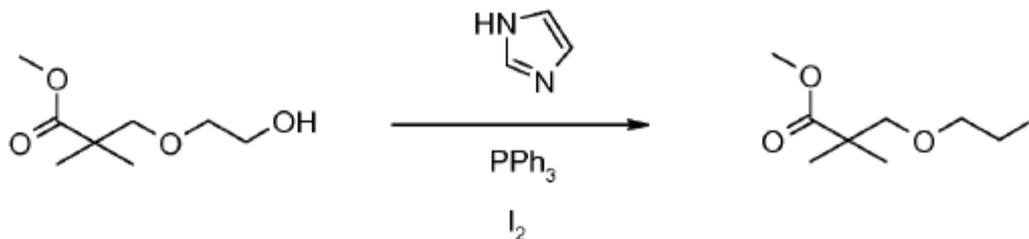
B. 3-(2-hidroxietoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo



20 Una mezcla de 3-(aliloxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo crudo (7.28 g, 1 eq.), MeOH (63 ml), DCM (63 ml) y piridina (16 ml) se enfría a -78°C. O₃ se pasa a través de la mezcla de reacción hasta que la solución incolora se vuelva azul clara. N₂ se pasa durante 1 min. Se agrega NaBH₄ (4.00 g, 2.5 eq.). La mezcla de reacción se agita a 0°C

durante 3 h. Se agrega cuidadosamente NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla resultante se extrae con EtOAc, se seca sobre MgSO_4 y se concentra. La cromatografía en gel de sílice utilizando 6-66% EtOAc-heptano produce el compuesto del título como un aceite incoloro (7.45 g, 31%).

C. 3-(2-yodoetoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo



5

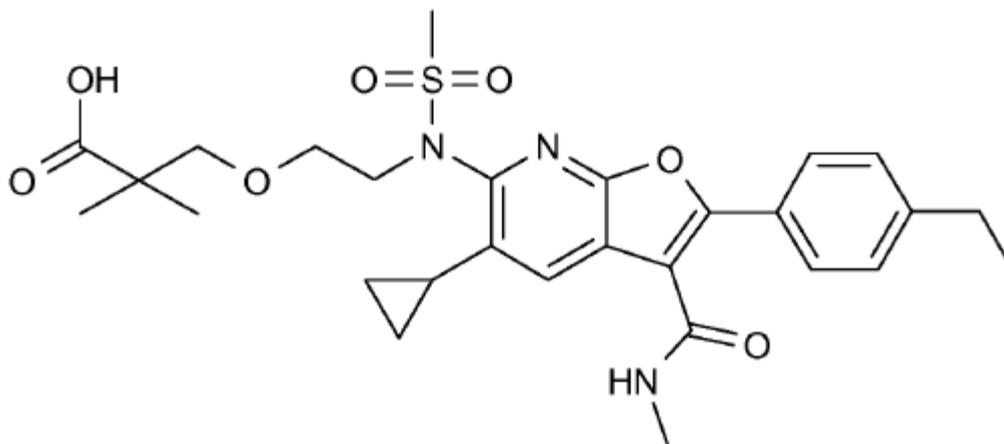
A una mezcla de 3-(2-hidroxietoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (2.30 g, 1 eq.), 1 H-imidazol (1.07 g, 1.2 eq.) y DCM (100 ml) se agrega lentamente trifetilfosfina unida a resina (1.2 eq.) y yoduro (3.98 g, 1.2 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche y se filtra. El filtrado se concentra y se somete a la cromatografía en gel de sílice utilizando 0-25% de éter-heptano para producir el compuesto del título como a aceite incoloro (3.73 g, 62%).

10

D. ácido 3-(2-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)etoxi)-2,2-dimetilpropanoico

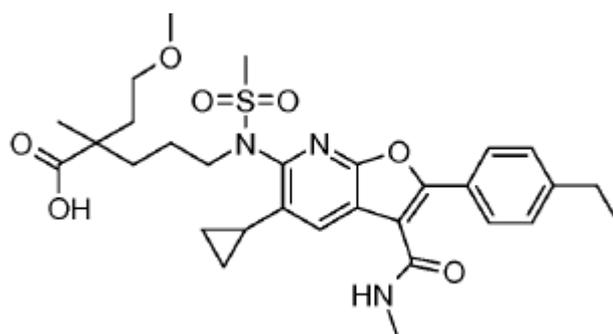
El compuesto del título se prepara análogo al Ejemplo 24.01. MS (ESI) m/z 544.0 (M+1). Tiempo de retención = 1.14 min, Método A.

15 **Ejemplo 41.1** ácido 3-(2-(N-(5-Ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)etoxi)-2,2-dimetilpropanoico

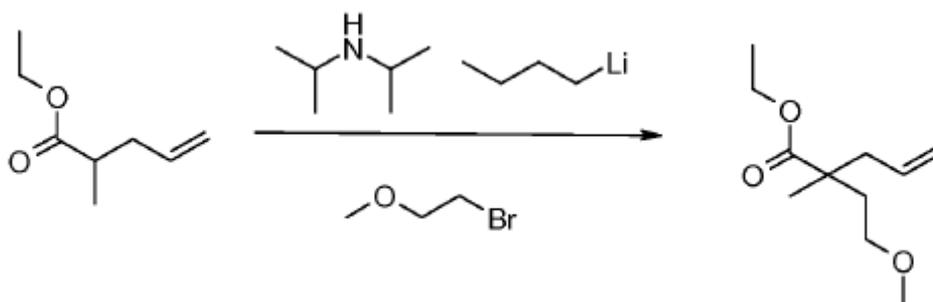


El compuesto del título se prepara análogo al Ejemplo 41 MS (ESI) m/z 558.0 (M+1). Tiempo de retención = 1.23 min, Método A.

20 **Ejemplo 42:** ácido 5-(N-(5-Ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-(2-metoxietil)-2-metilpentanoico

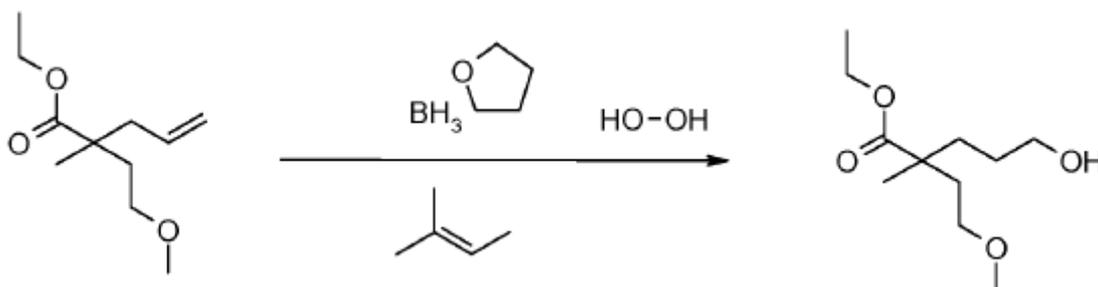


A. 2-(2-metoxietil)-2-metilpent-4-enoato de etilo



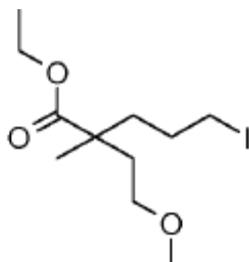
El compuesto del título se prepara análogo a la cadena lateral del ejemplo 29.7 y el Ejemplo 43 etapa A.

5 B. 5-hidroxi-2-(2-metoxietil)-2-metilpentanoato de etilo



10 Se agrega $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1M en THF, 16.5 ml, 1.1 eq.) en forma de gotas a una solución agitada de 2-metil-2-buteno (1.75 ml, 1.1 eq.) en THF seco (15 ml) a 0°C . Una hora más tarde, se agrega rápidamente una solución fría de 2-(2-metoxietil)-2-metilpent-4-enoato de etilo (3.00 g, 1 eq.) en THF (15 ml). Después de que se ha agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se detiene con MeOH a 0°C , y luego se agrega regulador (pH 7, solución de fosfato 0.5 M, 18 ml) y H_2O_2 (30% en agua, 18.4 ml, 12 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 14 h, se vierte en solución salina y se extrae con éter. La fase orgánica combinada se lava con solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturada acuosa, agua y solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 , y se concentra. La cromatografía en gel de sílice utilizando 5-50% de éter-DCM produce el compuesto del título (3.27 g, 39%).

15 C. 5-yodo-2-(2-metoxietil)-2-metilpentanoato de etilo

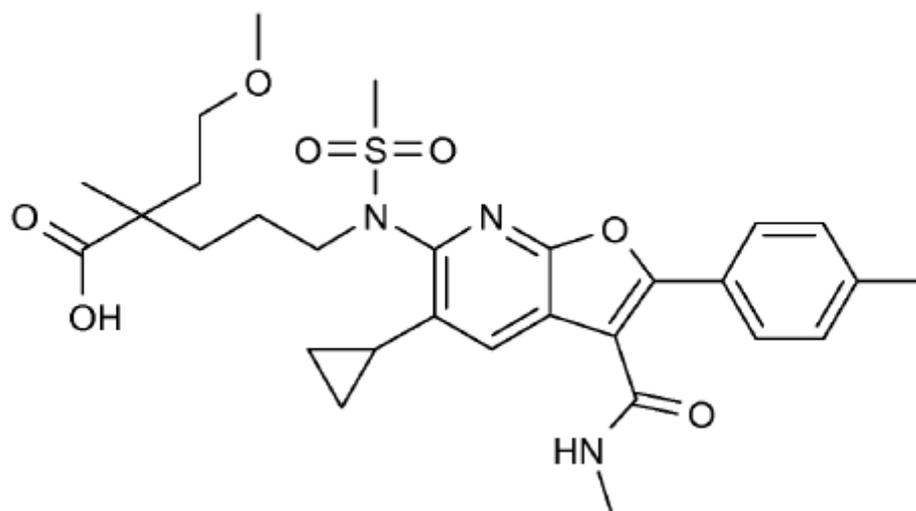


El compuesto del título se prepara análogo a 3-(2-yodoetoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo.

D. ácido 5-(N-(5-Ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-(2-metoxietil)-2-metilpentanoico

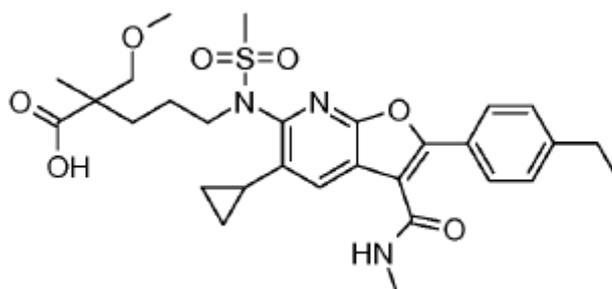
5 El compuesto del título se prepara análogo al Ejemplo 24.01. MS (ESI) m/z 586.2 (M+1). Tiempo de retención = 1.52 min, Método A. Los enantiómeros se separan utilizando Chiral LC (columna IA 4.6x100 mm, 40% de isopropanol-hexano, 10 min) y ambos tienen IC₅₀ 2 nM.

Ejemplo 42.1 ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)- 2-(2-metoxietil)-2-metilpentanoico

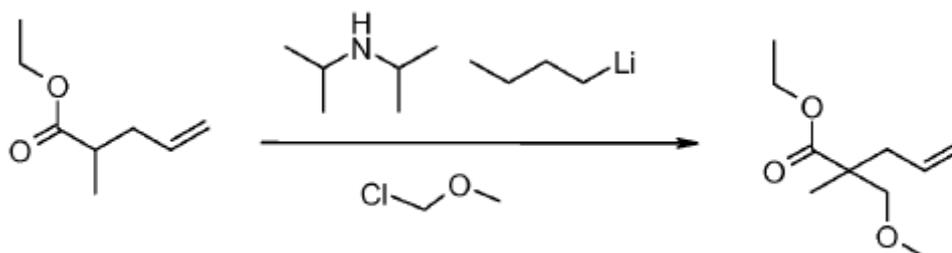


10 El compuesto del título se prepara análogo al Ejemplo 42

Ejemplo 43: ácido de 5-(N-(5-Ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)- 2-(metoximetil)-2-metilpentanoico



A. 3-(2-yodoetoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo

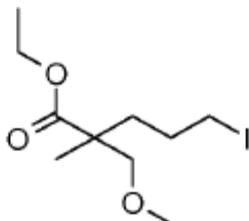


15

Diisopropilamina (11.0 ml, 1 eq.) se disuelve en THF (100 mL) y se enfría a 0°C. Se agrega n-BuLi (1.6 M en hexanos, 48 ml, 1 eq.), y la mezcla se agita durante 30 min. La mezcla se enfría a -78°C, y se agrega 2-metilpent- 4-

5 enoato de etilo (11.0 g, 1 eq.). La mezcla de reacción se deja proceder durante 1 h a temperatura ambiente, y luego se agrega en forma de gotas cloro(metoxi)metano (5.85 ml, 1 eq.) durante 10 min. La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente durante la noche, se agrega a una solución fría de NH₄Cl acuoso, se extrae con éter, se lava con solución salina y se seca sobre MgSO₄. El filtrado se concentra y se somete a la cromatografía en gel de sílice utilizando 0-30% de éter-pentano para producir el compuesto del título como un aceite incoloro.

B. 5-yodo-2-(metoximetil)-2-metilpentanoato de etilo

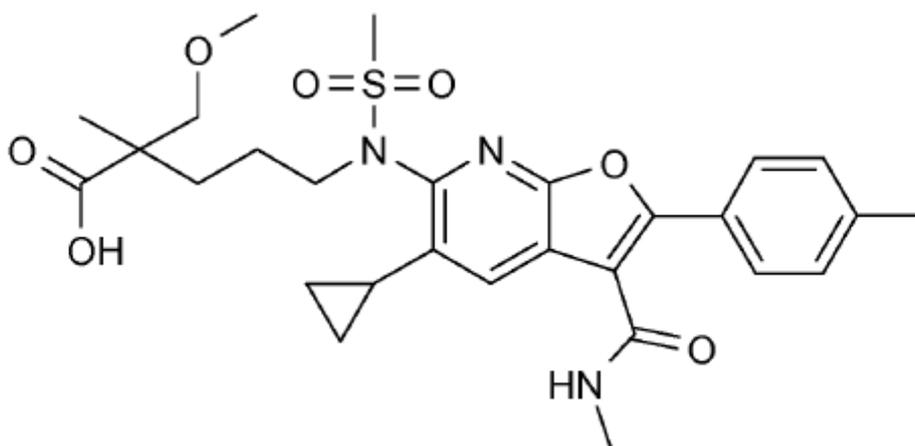


El compuesto del título se prepara análogo a 3-(2-yodoetoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo.

10 C. ácido 5-(N-(5-Ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoyl)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-(metoximetil)-2-metilpentanoico

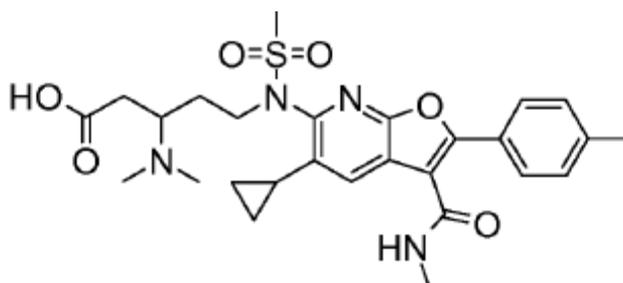
El compuesto del título se prepara análogo al Ejemplo 24.01. MS (ESI) m/z 572.1 (M+1). Tiempo de retención = 1.47 min, Método A. Los enantiómeros se separan utilizando Chiral LC (columna IA 4.6x100mm, 40% de isopropanol-hexano, 10 min) y ambos tienen IC₅₀ 2 nM.

15 **Ejemplo 43.1** ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoyl)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-(metoximetil)-2-metilpentanoico



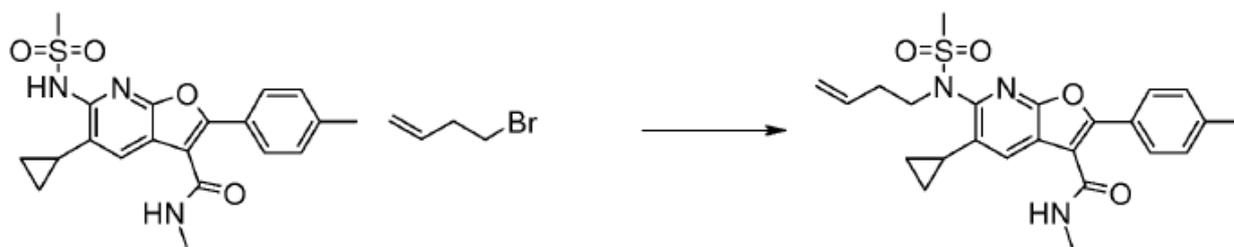
El compuesto del título se prepara mediante analogía al ejemplo 43, y ambos enantiómeros tienen IC₅₀ 2 nM.

Ejemplo 44. ácido 5-[(5-Ciclopropil-3-metilcarbamoyl)-2-p-tolil-furo[2,3-b]piridin-6-il)-metanosulfonil-amino]-3-dimetilamino-pentanoico



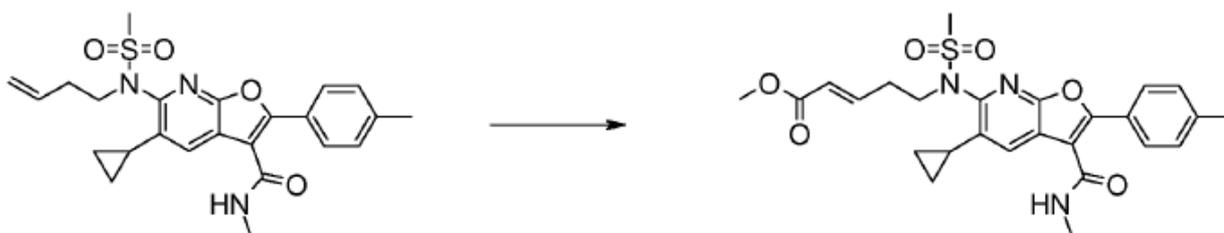
20

A. metilamida de ácido 6-(But-3-enil-metanosulfonil-amino)-5-ciclopropil-2-p-tolil-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



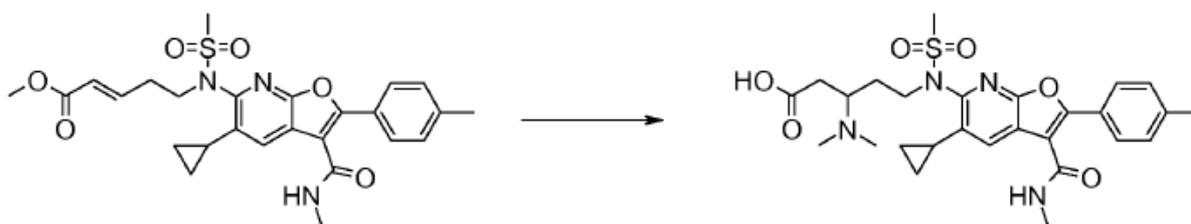
5 A una solución de metilamida de ácido 5-ciclopropil-6-metanosulfonil-amino-2-p-tolil-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (900 mg, 2.25 mmol, 1.0 equiv) en DMA (2.0 mL) se agrega NaI (169 mg, 1.12 mmol, 0.5 equiv) y Cs_2CO_3 (2.2 g, 6.76 mmol, 3.0 equiv) y la mezcla resultante se calienta a 110°C durante 1 hora. La mezcla luego se diluye con EtOAc y se lava con agua, solución salina, se seca sobre MgSO_4 y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice, EtOAc/heptano (70%) para dar el rproducto 760 mg. MS (ESI) m/z 454.5 (M+1). Tiempo de retención = 1.58 min, Método LC- C_8 rango amplio-NpH.

B. éster de metilo de ácido 5-[(5-Ciclopropil-3-metilcarbamoil-2-p-tolil-furo[2,3-b]piridin-6-il)-metanosulfonil-amino]-pent-2-enoico



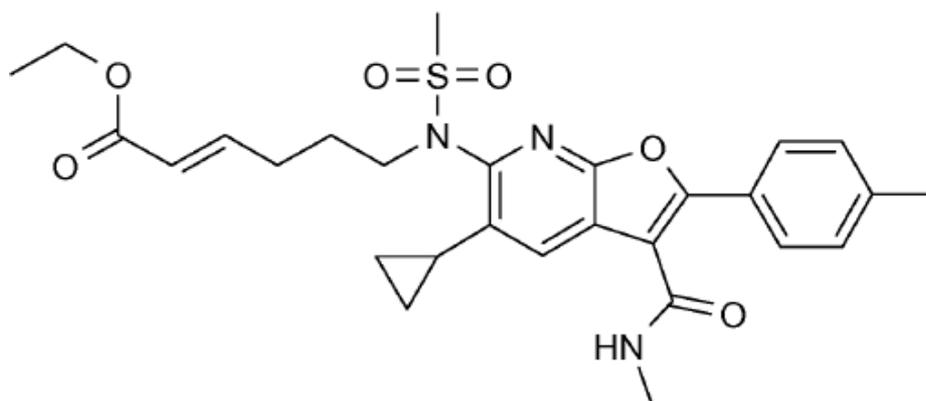
10 A una solución de catalizador Grubbs II (4.7 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv) en DCM (1.0 mL) se agrega acrilato de metilo (95 mg, 1.1 mmol, 10 equiv) seguido por una solución de metilamida de ácido 6-(But-3-enil-metanosulfonil-amino)-5-ciclopropil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxílico (50 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv) en DCM (1.0 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual el solvente se elimina bajo vacío. El residuo se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice, EtOAc/heptano 70% para dar 35 mg de producto. MS (ESI) m/z 512.6 (M+1). Tiempo de retención = 1.50 min, Método LC- C_8 rango amplio-NpH.

C. ácido 5-[(5-Ciclopropil-3-metilcarbamoil-2-p-tolil-furo[2,3-b]piridin-6-il)-metanosulfonil-amino]-3-dimetilamino-pentanoico



20 A una solución de éster de metilo de ácido 5-[(5-ciclopropil-3-metilcarbamoil-2-p-tolil-furo[2,3-b]piridin-6-il)-metanosulfonil-amino]-pent-2-enoico (26 mg, 0.051 mmol, 1.0 equiv) en DCM (0.5 mL) se agrega dimetil amina (0.10 mL, 2.0 M en THF, 0.2 mmol, 4.0 equiv) y LiClO_4 (10.8 mg, 0.1 mmol, 2.0 equiv). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción luego se diluye con THF (0.3 mL), agua (0.3 mL), MeOH (0.3 mL) y a la solución se agrega LiOH (4.9 mg, 0.2 mmol, 5.0 equiv). La mezcla se calienta a 55°C durante 20 minutos. La solución se neutraliza a pH=7 mediante adición de solución acuosa de HCl 1.0 N. La mezcla se extrae con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El residuo se purifica por HPLC de fase inversa con hidróxido de amonio como modificador para dar el rproducto 6.0 mg. MS (ESI) m/z 543.6 (M+1). Tiempo de retención = 1.09 min, Método A. RMN ^1H (400 MHz, MeOD) d ppm 0.77 - 0.92 (m, 2 H) 1.09 - 1.20 (m, 2 H) 1.61 - 1.75 (m, 1 H) 2.00 - 2.11 (m, 1 H) 2.37 - 2.47 (m, 4 H) 2.48 - 2.58 (m, 2 H) 2.68 (s, 6 H) 2.93 (s, 3 H) 3.17 (s, 3 H) 3.51 - 3.62 (m, 1 H) 3.82 - 3.94 (m, 1 H) 3.94 - 4.04 (m, 1 H) 7.35 (d, J=8.03 Hz, 2 H) 7.59 (s, 1 H) 7.79 (d, J=8.53 Hz, 2 H)

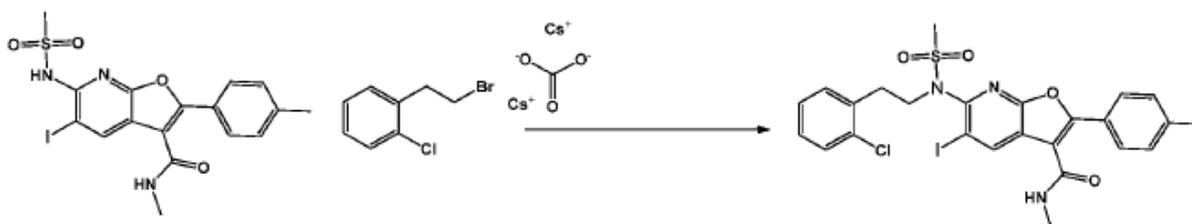
Ejemplo 44.1 6-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido) hex-2-enoato de (E)-etilo



El compuesto del título se prepara mediante analogía al ejemplo 44 A y B.

Ejemplo 45. ácido 2-(2-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)etil)benzoico

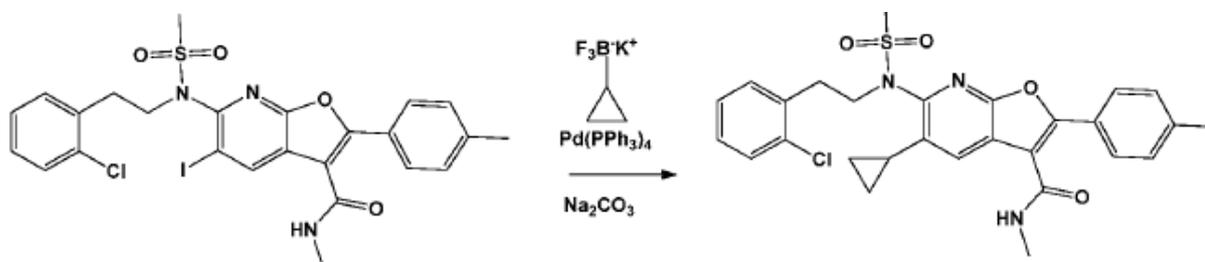
5 A. 6-(N-(2-clorofenetil)metilsulfonamido)-5-yodo-N-metil-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida



10 A 5-yodo-N-metil-6-(metilsulfonamido)-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida (150 mg, 0.309 mmol) se agrega 1-(2-bromoetil)-2-clorobenceno (678 mg, 3.09 mmol) y CARBONATO DE CESIO (101 mg, 0.309 mmol) se calienta a 150°C μ onda 10 min. El LCMS muestra 1:1 SM/Prod y 1:2 estireno/Br. Se agrega CARBONATO DE CESIO (101 mg, 0.309 mmol) y se calienta 10 min adicionales a 150°C μ onda. Se agrega agua y se extrae con EtOAc. Se concentra sobre vacío Se agrega ACN/agua y se filtra con filtro PTFE de 0.45 μ .

Se purifica a través de HPLC C18 40-70% de ACN/agua (0.1% de NH₄OH) 40 mL/min durante 20 min. Se eluye a 19 min. (o 50-70% durante 15 min) 69.2 mg de 6-(N-(2-clorofenetil)metilsulfonamido)-5-yodo-N-metil-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida.

15 B. 6-(N-(2-clorofenetil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida



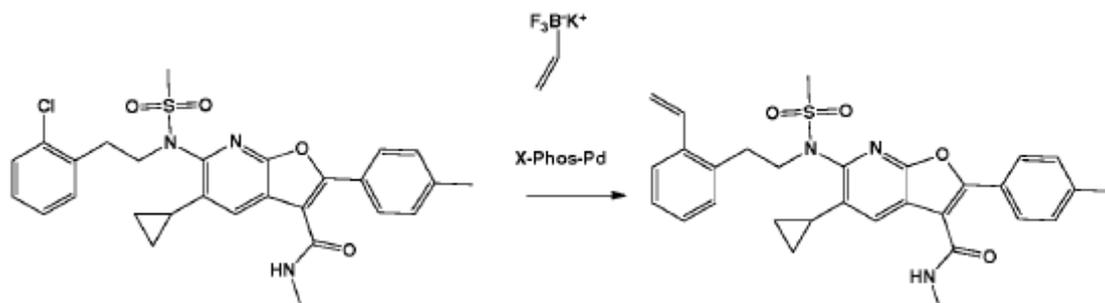
20 A 6-(N-(2-clorofenetil)metilsulfonamido)-5-yodo-N-metil-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida (32 mg, 0.051 mmol) y Tetrakis (5.93 mg, 5.13 μ mol) en tolueno (513 μ L) se agrega una solución premezclada de CARBONATO DE SODIO 2 N (385 μ L, 0.769 mmol) y ciclopropiltrifluoroborato de potasio (76 mg, 0.513 mmol) en tolueno (513 μ L).

Se burbujea con N₂ durante 5 min y se calienta a 120°C en microondas durante 20 minutos.

El LCMS muestra 2:1 Prod/SM-I Se agrega agua 50 mL y se extrae 4X con EtOAc. Concentrado en vacío. Se toma en ACN (precipitado) sólido es Prod y Ph₃P (Se concentra sobre vacío y se reconstituye en DMF con 10% de ACN y

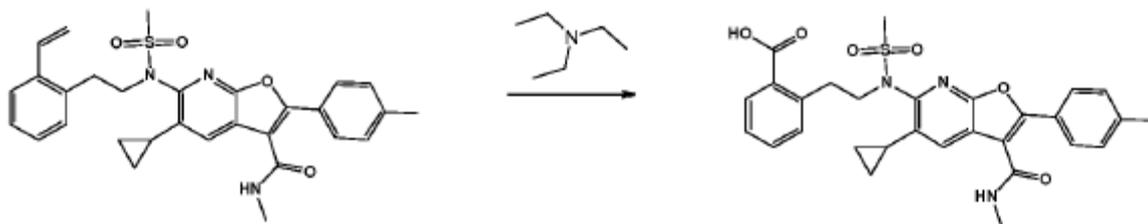
agua. se purifica a través de HPLC C18 40-75% de ACN/agua (0.1% de NH₄OH) 40 mL/min durante 20 min para dar 6-(N-(2-clorofenetil)metilsulfonamido)-5- ciclopropil-N-metil-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida

C. 5-ciclopropil-N-metil-2-(p-tolil)-6-(N-(2-vinilfenetil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida



5 6-(N-(2-clorofenetil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida combinada (38 mg, 0.071 mmol), fosfato de potasio tribásico (nH₂O) (244 mg, 1.059 mmol) y catalizador de Pd (42.4 mg, 0.071 mmol) en 3.4 mL 2:1 THF/agua. Se calienta a 120°C yonda durante 20 min. Se agrega agua 50 mL y se extrae 4X con EtOAc. Concentrado en vacío. Se toma en DMF/ACN/gota de agua purificada a través de HPLC C18 40-75% de ACN/agua (0.1% de NH₄OH) 40 mL/min durante 20 min para dar 10.4 mg 5-ciclopropil-N-metil-2-(p-tolil)-6-(N-(2-vinilfenetil)metilsulfonamido) furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida

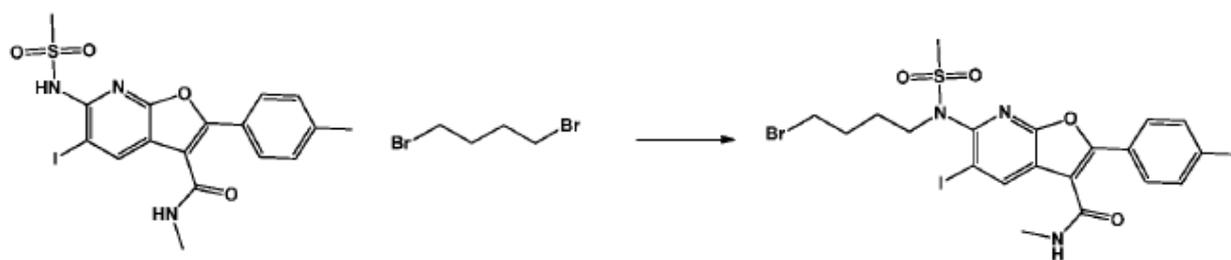
D. ácido 2-(2-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)etil)benzoico



15 5-ciclopropil-N-metil-2-(p-tolil)-6-(N-(2-vinilfenetil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida (5.5 mg, 10.38 μmol) se burbujea con una corriente de Ozono durante 10 segundos. El LCMS muestra 1:2:1 CHO (+)532/ (+)580 intermedio/ (+)626 burbujeado con N₂ durante 5 minutos. Se agrega trietilamina (14.47 μL, 0.104 mmol) y se agita 15 min. El LCMS muestra 2:4:1 (+)548 COOH/ (+)532 CHO/ (+)580 intermedio se concentra bajo nitrógeno. Se agrega ACN y se filtra con 0.45 μPTFE filter. Se purifica a través de HPLC C18 10-70% de ACN/agua (0.1% de NH₄OH) durante 30 min 40 mL/min. para dar ácido 2-(2-(N-(5-ciclopropil- 3-(metilcarbamoil)-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)etil)benzoico eluido a 10 min,

20 **Ejemplo 46.** ácido 6-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)- 2-(metilsulfonil)hexanoico

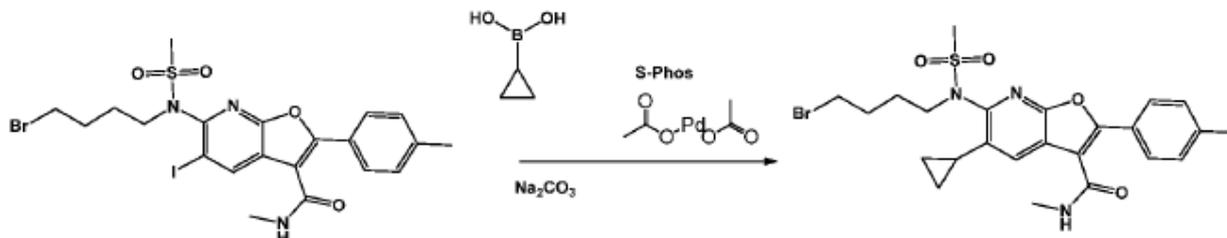
A. 6-(N-(4-bromobutil)metilsulfonamido)-5-yodo-N-metil-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida



25 A 5-yodo-N-metil-6-(metilsulfonamido)-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida (crudo ~20%) (400 mg, 0.824 mmol) se agrega 1,4-dibromobutano (1780 mg, 8.24 mmol) y CARBONATO DE CESIO (537 mg, 1.648 mmol) y y DMF (4 ml) Se calienta a 120°C 30 min. Se agrega agua y se extrae con EtOAc. Se concentra sobre vacío a aceite. Se agrega 3 mL de ACN y 1 mL agua. Se filtra con un filtro de 0.45 μ se purifica a través de HPLC C₈ 40-80% de

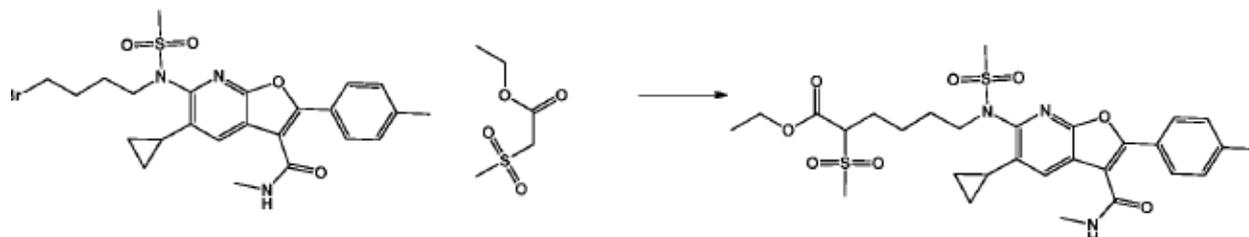
ACN/H₂O (0.1% de NH₄OH) 40 mL/min durante 10 min. para dar 6-(N-(4-bromobutil)metilsulfonamido)-5-yodo-N-metil-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida

B. 6-(N-(4-bromobutil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida



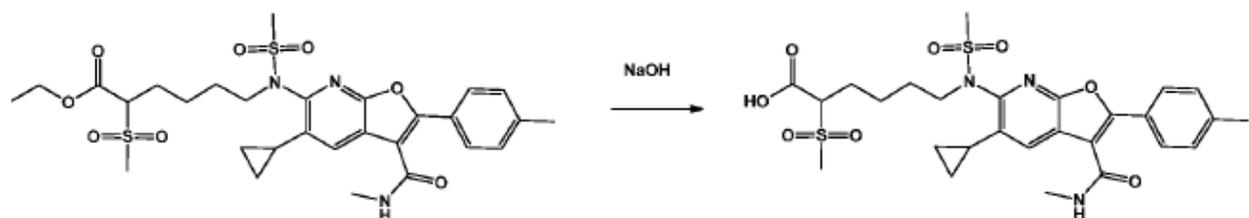
5 A 6-(N-(4-bromobutil)metilsulfonamido)-5-yodo-N-metil-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida (57 mg, 0.092 mmol) se agrega una solución premezclada de S-Phos (3.77 mg, 9.19 μ mol) y Pd(OAc)₂ (0.825 mg, 3.68 μ mol) en tolueno (300 μ L). Se agrega una solución premezclada de CARBONATO DE SODIO 2N (919 μ L, 1.838 mmol) y ácido ciclopropilborónico (118 mg, 1.378 mmol) en tolueno (900 μ L). Se desgasifica con N₂ durante 60 minutos. Se concentra sobre vacío. Se extrae con EtOAc. Concentrado en vacío y se disuelve en ACN/agua/DMF se purifica a través de HPLC C18 40-100% de ACN/agua (0.1% de NH₄OH) 40 mL/min durante 15 min. Se eluye el producto de 6-(N-(4-bromobutil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida a 7 min 19 mg, (el bromuro eliminado está justo en frente).

C. 6-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-(metilsulfonil)hexanoato de etilo.



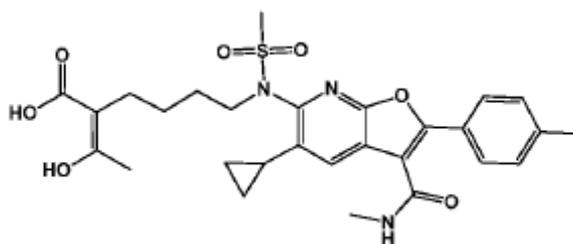
15 A 6-(N-(4-bromobutil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida (4.5 mg, 8.42 μ mol) se agrega 2-(metilsulfonil)acetato de etilo (1.399 mg, 8.42 μ mol) y CARBONATO DE CESIO (5.49 mg, 0.017 mmol) y KI (1.398 mg, 8.42 μ mol) y DMF. Se calienta a 120°C 20 min. Se agrega agua y se extrae con EtOAc. Se concentra sobre vacío a aceite. Se agrega 3 mL de ACN y 1 mL agua. Se filtra con filtro de 0.45 μ se purifica a través de HPLC C18 40-100% de ACN/H₂O (0.1% de NH₄OH) 40 mL/min durante 10 min. para dar 6-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-(metilsulfonil)hexanoato de etilo.

D. 6-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-(metilsulfonil)hexanoato de etilo



25 A 6-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-(metilsulfonil)hexanoato de etilo se agrega 1 mL de NaOH al 50% y 3 mL de EtOH. Se agita a temperatura ambiente en solvente orgánico eliminado. Se agrega 10 mL de EtOAc. Se agrega 20 mL de NH₄OH conc. y 5 mL de HCl 1 N y se extrae con EtOAc. Se lava con solución salina. Se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra sobre vacío para dar ácido 6-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-(metilsulfonil)hexanoico.

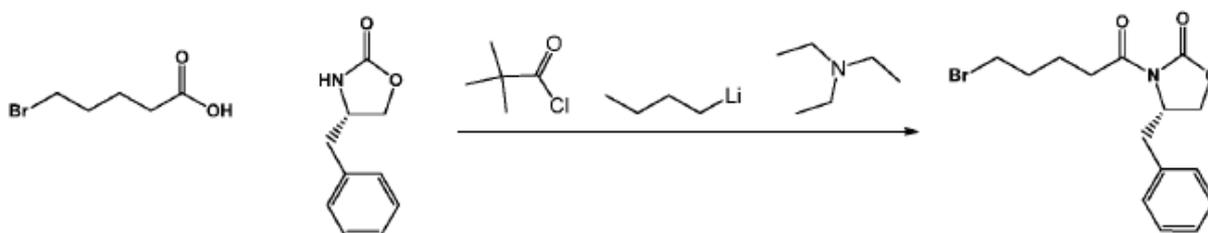
30 **Ejemplo 46.1** ácido (Z)-6-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-(1-hidroxietilideno)hexanoico



se prepara en forma similar al Ejemplo 46 ácido 6-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoyl)-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-(metilsulfonyl)hexanoico, al utilizar 3-oxobutanoato de etilo en la alquilación con 6-(N-(4-bromobutil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida, seguido por hidrólisis.

- 5 **Ejemplo 47** ácido (S)-5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoyl)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metilpentanoico

A. 4-Bencil-3-(5-bromo-pentanoil)-oxazolidin-2-ona

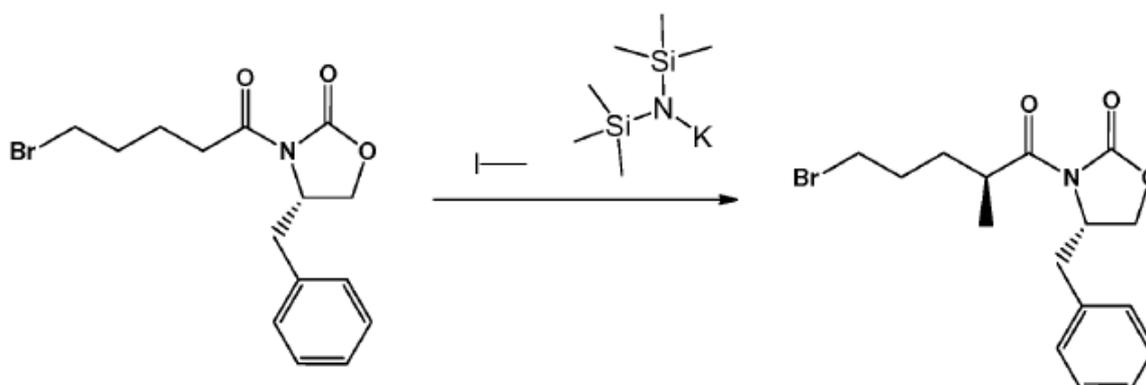


Syn Comm 35, 1675-1680 2005

- 10 A un matraz de fondo redondo que contiene ácido 5-bromopentanoico (33.33 g, 184 mmol) se agrega THF (552 mL) y se purga con N_2 y se enfría a $-78^\circ C$. Se agrega TEA (2.72 mL, 228 mmol) seguido por cloruro de pivaloilo en forma de gotas (23.79 mL, 193 mmol). Se agita a $0^\circ C$ 1 hr.

- 15 En un matraz separado, se purgan (S)-4-benciloxazolidin-2-ona (32.6 g, 184 mmol) y THF (184 mL) con N_2 y se enfría a $-78^\circ C$. Se agrega n-butilitio (hexanos 1.6 M) (138 mL, 221 mmol) y se agita 5 min. Se canula el segundo matraz al matraz que contiene el ácido activado a $-78^\circ C$. (se agrega más de 20 mL de THF para ayudar a la transferencia). Se agita a $-78^\circ C$ durante 1 hr. Se deja calentar a temperatura ambiente. Se concentra sobre vacío luego se somete a partición entre DCM y regulador de fosfato 0.1 M pH=7. Se extrae 3x con DCM y Se concentra sobre vacío Se purifica sobre sílice 0-50% EtOAc./Hept para 15 volúmenes de columna (330 g x2 columnas, 80 ml/min). para dar 44.35 g (75%) aceite blanco/claro

- 20 B. (S)-4-bencil-3-((S)-5-bromo-2-metilpentanoil)oxazolidin-2-ona

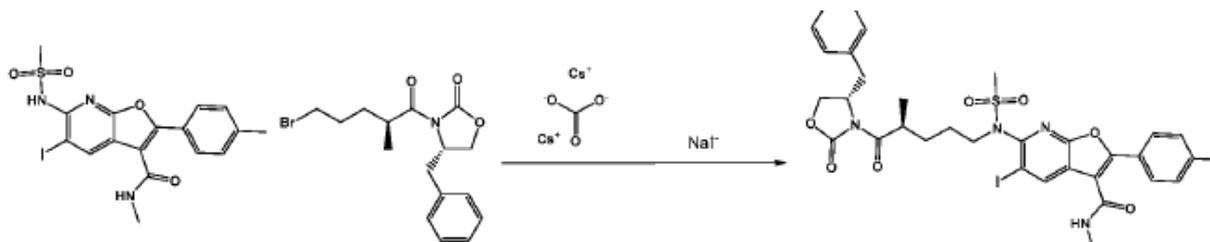


Syn Comm 35, 1675-1680 2005

A un matraz de fondo redondo que contiene KHMDS (25.3 g, 127 mmol) y purgado con N₂. Se agrega en THF (132 mL) luego se enfría a -78°C Se agrega (S)-4-bencil-3-(5-bromopentanoil)oxazolidin-2-ona (10.78 g, 31.7 mmol) en THF (26.4 mL) Se agita a -78°C durante 30 min Se agrega MeI (19.81 mL, 317 mmol) en forma de gotas se agita durante 1 hr a -78°C. Se detiene con ácido acético. (9.01 mL 158 mmol) Se deja calentar a temperatura ambiente durante 2 hr. Se concentra sobre vacío luego se somete a partición entre DCM y la mitad de la solución salina concentrada. Se extrae 3x con DCM y se concentra sobre vacío para un aceite amarillo. Se purifica sobre sílice 10-50% de EtOAc./Hept para 10 volúmenes de columna.

5

C. 6-(N-((S)-5-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-4-metil-5-oxopentil)metilsulfonamido)-5-yodo-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida



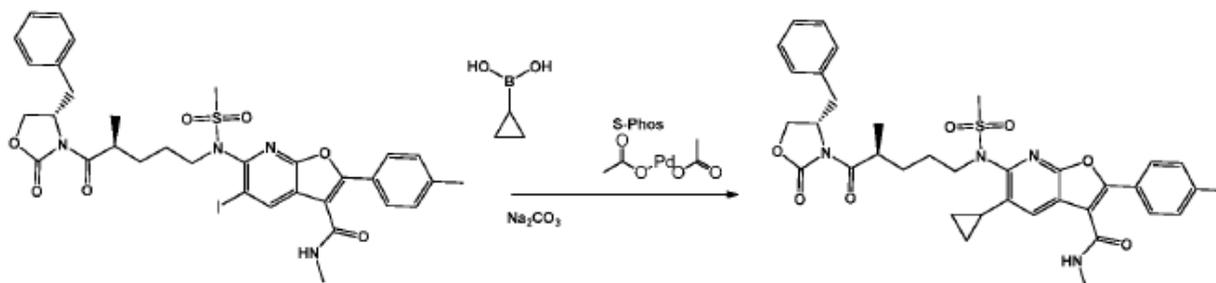
10

A 5-yodo-N-metil-6-(metilsulfonamido)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida (1 g, 2.061 mmol) se agrega (S)-4-bencil-3-((S)-5-bromo-2-metilpentanoil)oxazolidin-2-ona (0.730 g, 2.061 mmol) y CARBONATO DE CESIO (2.014 g, 6.18 mmol) y NaI (0.309 g, 2.061 mmol) y DMA (4.12 mL). Se calienta 100°C 2 hr (nota: hecho en 1 hr) Se agrega 30 mL de HCl 1 N y se extrae con EtOAc, se lava con solución salina, y se concentra sobre vacío 3.05 g del aceite marrón crudo de toma en EtOAc mínimo 30 mL y se tritura en una solución agitada de 200 mL de heptanos para dar un sólido blanco que se filtra. Se purifica sobre 120 g de sílice: 0-20% de DCM/éter 15 volúmenes de columna 964 mg de 6-(N-((S)-5-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-4-metil-5-oxopentil)metilsulfonamido)-5-yodo-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida

15

D. 6-(N-((S)-5-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-4-metil-5-oxopentil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida

20



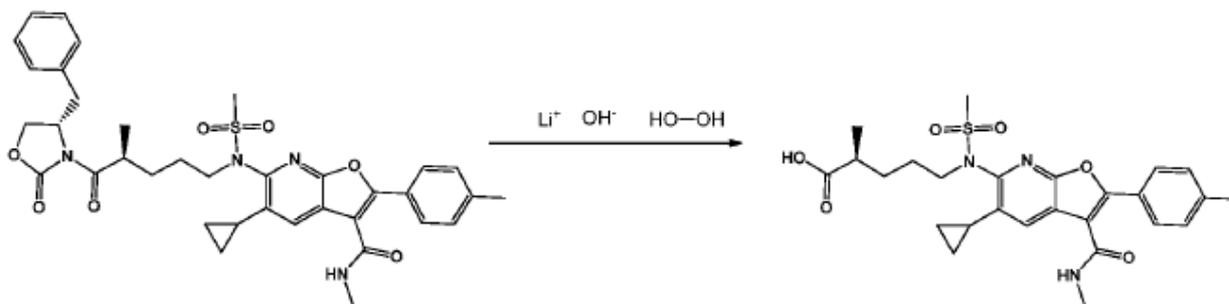
A 6-(N-((S)-5-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-4-metil-5-oxopentil)metilsulfonamido)-5-yodo-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida (964 mg, 1.271 mmol) se agrega una solución premezclada de S-Phos (52.2 mg, 0.127 mmol) y Pd(OAc)₂ (11.41 mg, 0.051 mmol) en tolueno (2.139 mL) Se agrega una solución premezclada de CARBONATO DE SODIO 2N (12.71 mL, 25.4 mmol) y ácido ciclopropilborónico (1637 mg, 19.06 mmol) en tolueno (6.42 mL). Se desgasifica con N₂ durante 30 minutos. Se calienta en tubo sellado a 120°C durante 30 minutos (NOTA: rxn realmente se reduce desde 120°C hasta 70°C durante 30 minutos debido a mal funcionamiento de la placa de calor) Se concentra sobre vacío Se extrae con EtOAc y se concentra sobre vacío para dar 810 mg del crudo

25

Se disuelve en DCM y se purifica sobre 120 g de sílice con 0-30% de éter/DCM para 15 volúmenes de columna. 386.3 mg de 6-(N-((S)-5-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-4-metil-5-oxopentil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida

30

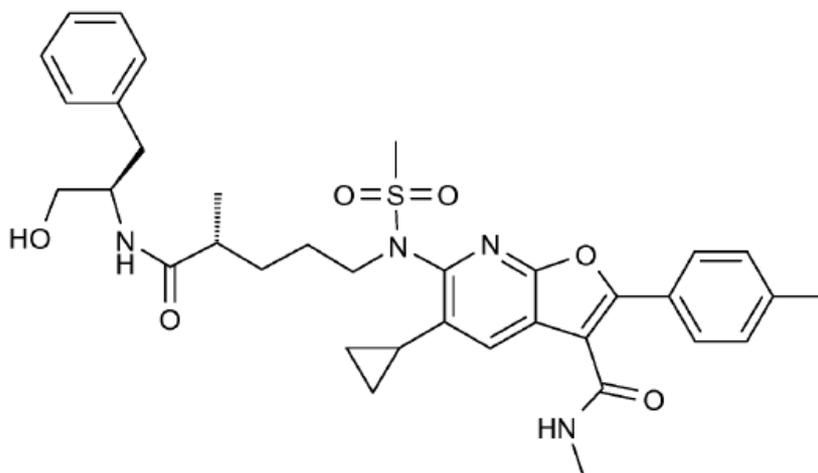
E. ácido (R)-5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metilpentanoico



Synthetic Comm. 35 1675-1680 2005

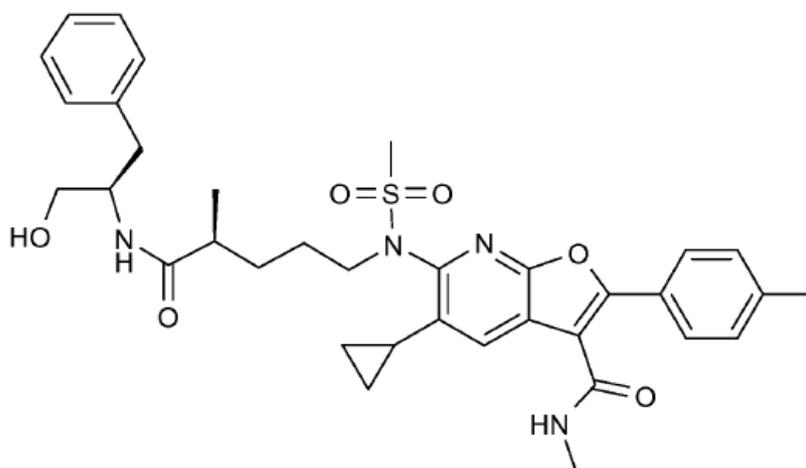
5 Se agrega H₂O₂ (30%) (0.222 mL, 2.170 mmol) a una solución de 6-(N-((S)-5-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-4-metil-5-oxopentil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida (365 mg, 0.543 mmol) en 6.4 mL de 7:3 THF/agua a 0°C. Se agrega LiOH (26.0 mg, 1.085 mmol) Se agita a 0°C durante 15 min. Se detiene con sulfito de sodio (342 mg, 2.71 mmol) en 2 mL agua seguido por bicarbonato de sodio (0.5 M) (5.43 mL, 2.71 mmol) Se agrega DCM y se extrae la capa AQ. Se trata la capa AQ con HCl 1 N y luego se extrae con EtOAc. HPLC quiral concentrado utilizando una columna 20-250 mm IA que corre 40% de EtOH en heptano da 294 mg (0.572 mmol) del enantiómero deseado a 9.4 min. y 120 mg del enantiómero no deseado a 13.3 min. El enantiómero deseado se toma en 2 mL de MeOH y se sala con KHCO₃ 0.5 N y se liofiliza.

Ejemplo 47.1 5-ciclopropil-6-(N-((R)-5-((R)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-ilamino)-4-metil-5-oxopentil)metilsulfonamido)-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida



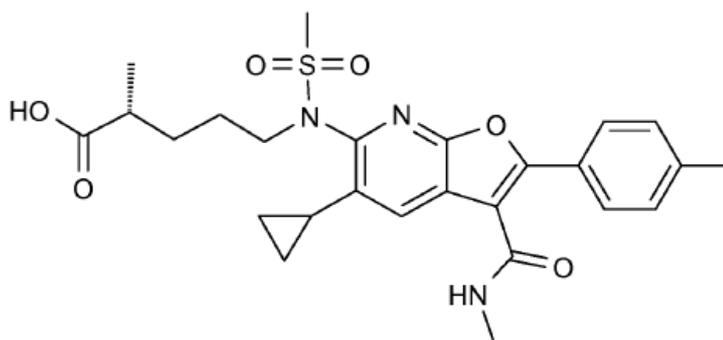
15 El compuesto del título se obtiene en una síntesis similar a partir de material de partida no ópticamente puro y al omitir el H₂O₂ como se describe en Tetrahedron Asymmetry 19 (2008) 838-846 ejemplo 4.6

Ejemplo 47.2 5-ciclopropil-6-(N-((S)-5-((R)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-ilamino)-4-metil-5-oxopentil)metilsulfonamido)-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida



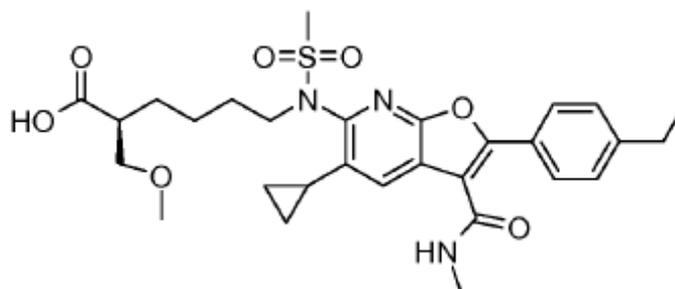
El compuesto del título se obtiene en una síntesis similar a partir de material de partida no ópticamente puro y al omitir el H₂O₂ como se describe en Tetrahedron Asymmetry 19 (2008) 838-846 ejemplo 4.6

5 **Ejemplo 47.3** ácido (R)-5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)- 2-metilpentanoico



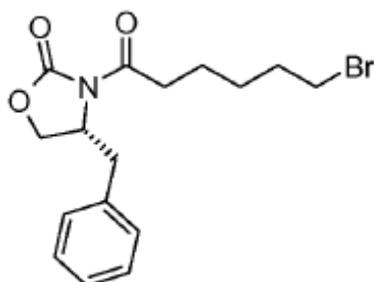
Análogo sintetizado para el ejemplo 47.

Ejemplo 47.4: ácido (S)-6-(N-(5-Ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)- 2-(metoximetil)hexanoico



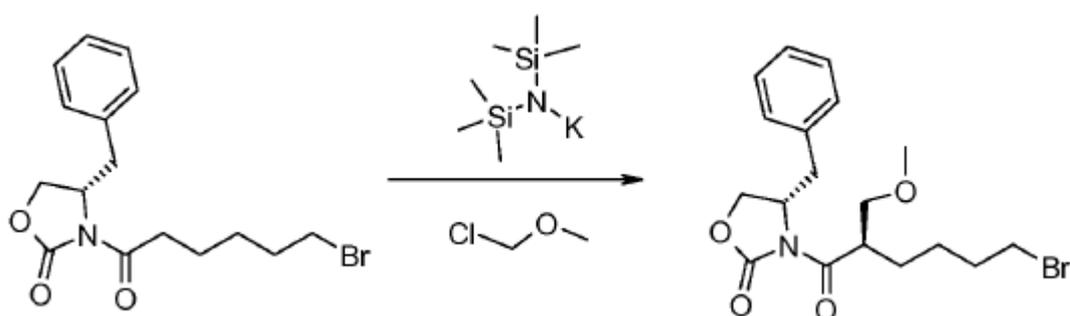
10

A. (R)-4-Bencil-3-(6-bromohexanoil)oxazolidin-2-ona



El compuesto del título se prepara análogo a un método de la literatura en *Synthetic Communications*, 35(12), 1675-1680; 2005.

B. (R)-4-Bencil-3-((S)-6-bromo-2-(metoximetil)hexanoil)oxazolidin-2-ona



5

A un matraz de fondo redondo que contiene THF (80 ml) se enfría a -78°C y se purga con una corriente continua de gas de N_2 se agrega KHMDS (1 M en THF, 22.6 ml, 4 eq.). En un matraz separado se purga con una corriente continua de gas de N_2 se agrega (R)-4-bencil-3-(6-bromohexanoil)oxazolidin-2-ona (2.00 g, 1 eq.) disuelta en THF (10 ml) y se enfría a -78°C . La solución que contiene (R)-4-bencil-3-(6-bromohexanoil)oxazolidin-2-ona se transfirió a la solución de KHMDS, y cloro(metoxi)metano (7.2 g, 15.8 eq.) se agrega en forma de gotas. La mezcla de reacción se deja agitar durante unas 2 h adicionales, se detiene NH_4Cl acuoso saturado y se concentra. Se agrega agua. La mezcla se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se secan sobre MgSO_4 y se concentra. La cromatografía en gel de sílice utilizando 30-100% de DCM-heptano produce el compuesto del título.

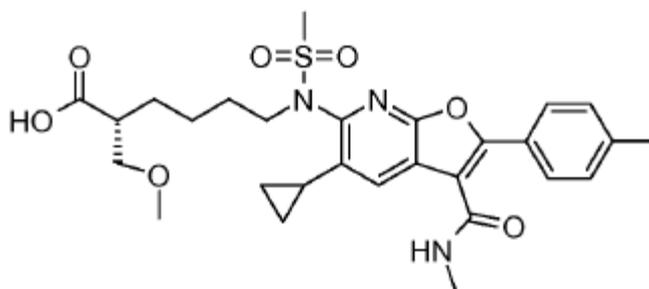
10

C. ácido (S)-6-(N-(5-Ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-(metoximetil)hexanoico

15

El compuesto del título se prepara análogo al Ejemplo 47. MS (ESI) m/z 572.2 ($\text{M}+1$). Tiempo de retención = 1.36 min, Método A.

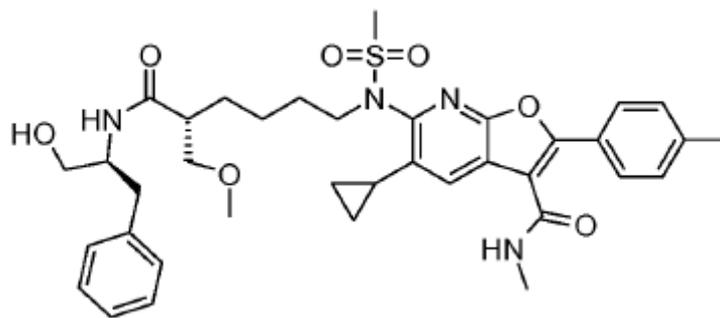
Ejemplo 47.5: ácido (R)-6-(N-(5-Ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-(metoximetil)hexanoico



20

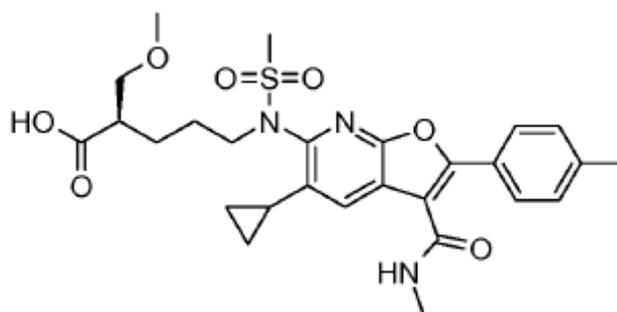
El compuesto del título se prepara análogo al Ejemplo 47.4. MS (ESI) m/z 558.2 ($\text{M}+1$). Tiempo de retención = 1.32 min, Método A.

Ejemplo 47.6: 5-Ciclopropil-6-(N-((R)-6-((S)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-ilamino)-5-(metoximetil)-6-oxohexil)metilsulfonamido)-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida

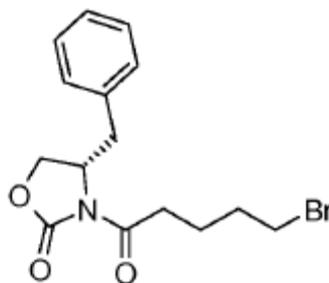


El compuesto del título es un subproducto en la síntesis de 47.5. MS (ESI) m/z 691.3 (M+1). Tiempo de retención = 1.55 min, Método A.

5 **Ejemplo 47.7:** ácido (R)-5-(N-(5-Ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-(metoximetil)pentanoico

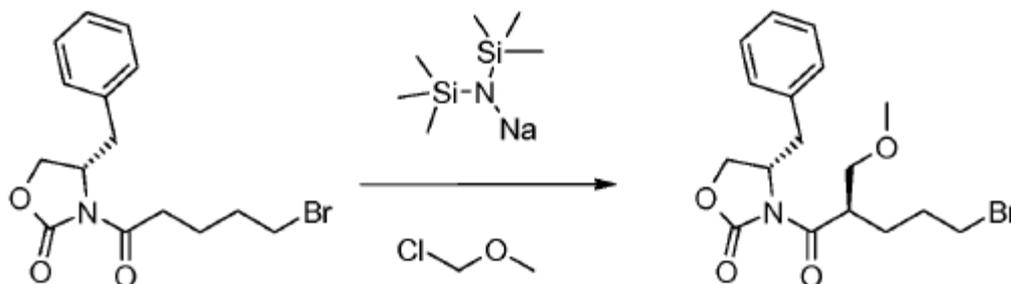


A. (S)-4-Bencil-3-(5-bromopentanoil)oxazolidin-2-ona



El compuesto del título se prepara de acuerdo con Synthetic Communications, 35(12), 1675-1680; 2005.

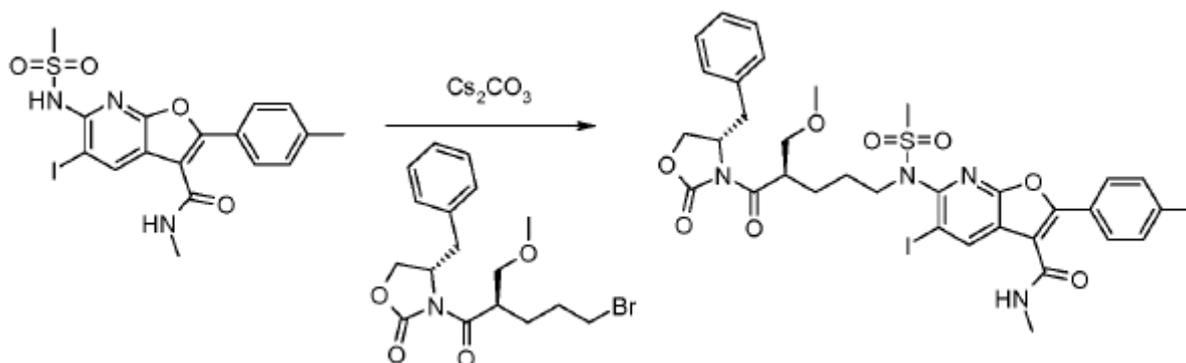
10 B. (S)-4-Bencil-3-((R)-5-bromo-2-(metoximetil)pentanoil)oxazolidin-2-ona



A una solución (S)-4-bencil-3-(5-bromopentanoil)oxazolidin-2-ona (4.00 g, 1 eq.) y THF (100 ml) se agrega NaHMDS (1 M en THF, 53 ml, 4.5 eq.) a -78°C . Después de 30 min cloro(metoxi)metano (12.3 g, 13 eq.) se agrega en forma

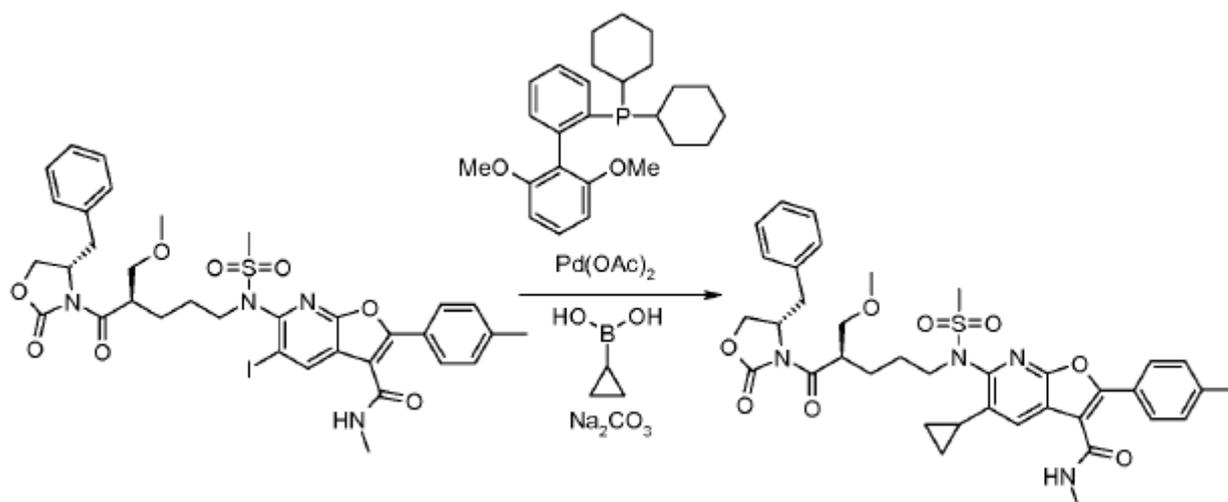
de gotas. La mezcla de reacción se agita a -10°C durante 2 días. Se agrega cuidadosamente solución de HCl acuosa concentrada. La mezcla resultante se concentra y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se secan sobre MgSO_4 y se concentra. La cromatografía en gel de sílice utilizando 60-80% DCM-heptano produce el compuesto del título (1.06 g, 23%).

- 5 C. Ejemplo 47.71 6-(N-((R)-5-((S)-4-Bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-4-(metoximetil)-5-oxopentil)metilsulfonamido)-5-yodo-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida



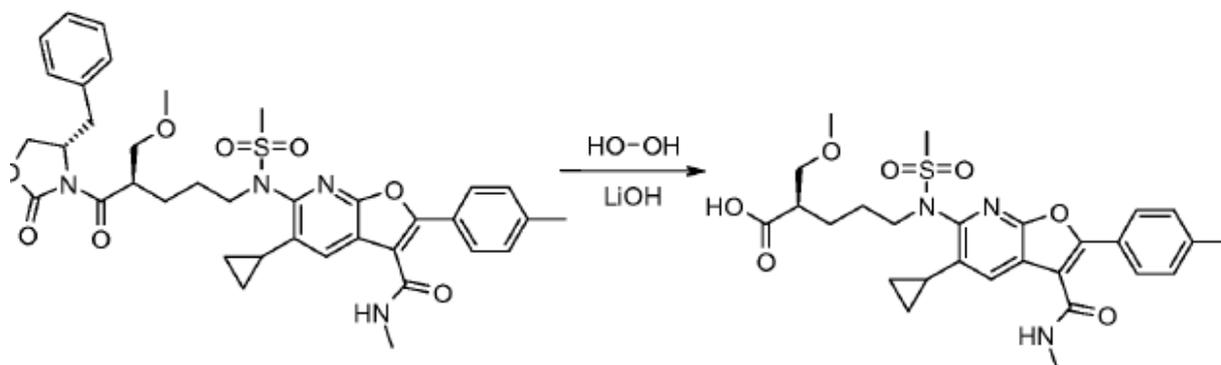
El compuesto del título se prepara análogo al Ejemplo 47. MS (ESI) m/z 789.3 (M+1). Tiempo de retención = 1.72 min, Método A.

- 10 D. Ejemplo 47.72 6-(N-((R)-5-((S)-4-Bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-4-(metoximetil)-5-oxopentil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida



El compuesto del título se prepara análogo al Ejemplo 47. MS (ESI) m/z 703.3 (M+1). Tiempo de retención = 1.69 min, Método A.

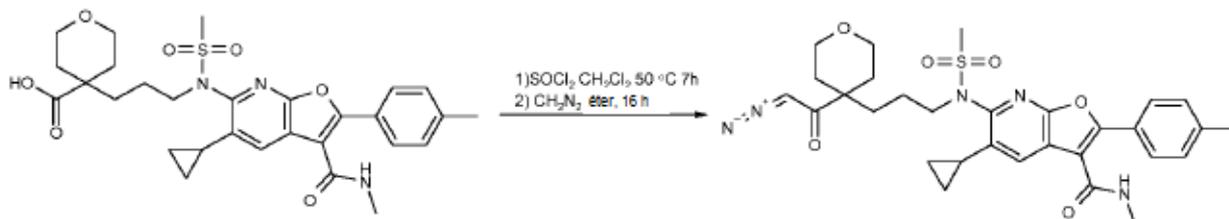
- 15 E. ácido (R)-5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoyl)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-(metoximetil)pentanoico



El compuesto del título se prepara análogo al Ejemplo 47. MS (ESI) m/z 544.1 (M+1). Tiempo de retención = 1.50 min, Método A.

5 **Ejemplo 48** ácido 2-(4-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil)tetrahidro-2H-piran-4-il) acético

A: -ciclopropil-6-(N-(3-(4-(2-diazoacetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)propil)metilsulfonamido)-N-metil-2-ptolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida



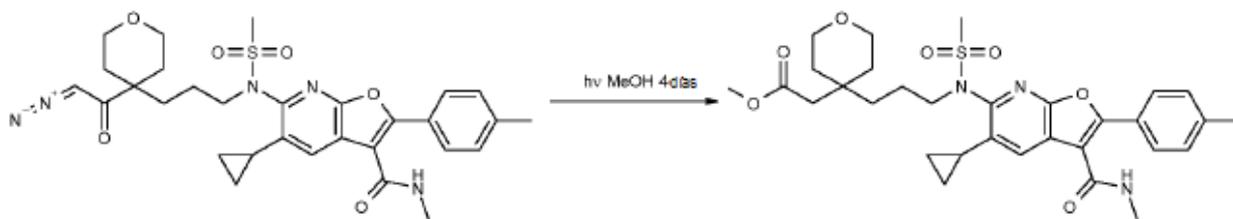
10 A una solución de ácido 4-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (Ejemplo 28.4, 0.35 g, 0.869 mmol) en DCM (4 mL) se agrega cloruro de tionilo (0.124 g, 1.043 mmol) lentamente bajo atmósfera de N₂. Luego la masa de reacción se calienta a 50°C durante 7 h. La reacción se monitoriza por TLC. Después de que la reacción se completa la masa de reacción se concentra hasta secado bajo N₂. A esta se agrega acetonitrilo (2 mL) seguido por Diazometano en éter (8 mL) lentamente a -5°C y se deja agitar a a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se monitoriza por TLC.
15 La masa de reacción se diluye con éter (10 mL), se agrega 10% de solución de ácido cítrico (2 mL), se lava con solución de bicarbonato (5 mL) seguido por lavado con solución salina (5 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para dar producto crudo (0.19 g, 0.118 mmol) como un jarabe amarillo claro. Rendimiento (0.19 g, 55.88%). TLC (70% EtOAc en Hexano; R_f = 0.60)

20 *Preparación de Diazometano en éter: 25 ml de solución de KOH al 50% y 80 ml de éter se toman en un matraz RB de dos cuellos de 250 ml equipado con un condensador de destilación. El otro extremo del condensador se mantiene en 20 ml de éter. 8 g de NMU se agrega a la capa de KOH-éter. Se permite que el diazometano generado pase al receptor, se seca bajo gránulos de KOH y este diazometano recolectado en éter se utiliza para la reacción.

[M + H]⁺ = 594.5

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (s, 1H), 7.73 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 5.81 (br d, 1H, NH), 3.71-3.78 (m, 4H), 3.44 (t, 2H, J = 10.8 Hz), 3.09 (s, 3H), 2.95 (d, 3H, J = 4.8 Hz), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.35-1.65 (m, 5H), 1.24-1.31 (m, 2H), 1.11-1.14 (m, 2H), 0.81-0.88 (m, 2H).

B. 2-(4-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil)tetrahidro-2H-piran-4-il)acetato de Metilo

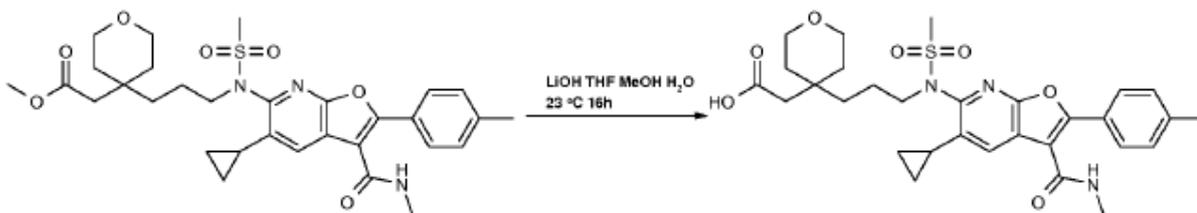


5-ciclopropil-6-(N-(3-(4-(2-diazoacetil)tetrahydro-2H-piran-4-il)propil)metilsulfonamido)-N-metil-2-ptolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida (0.19 g, 0.118 mmol) se toma en metanol (5 mL) en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador bajo atmósfera de N₂. Luego la masa de reacción se calienta bajo luz UV durante 4 días. La reacción se monitoriza por TLC. La masa de reacción se concentra hasta secado para conseguir el producto crudo (0.35 g) como un sólido amarillo claro. TLC (70% EtOAc en Hexano; R_f = 0.75)

[M + H]⁺ = 598.2

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 5.83 (br s, 1H, NH), 3.56-3.82 (m, 7H), 3.34 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 10.5 Hz, 3H), 2.95 (d, 3H, J = 4.8 Hz), 2.53-2.62 (m, 1 H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (s, 2H), 2.00 (t, J = 12.3 Hz, 3H), 0.55-1.70 (m, 9H).

C. 2-(4-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil) tetrahydro-2H-piran-4-il)ácido acético

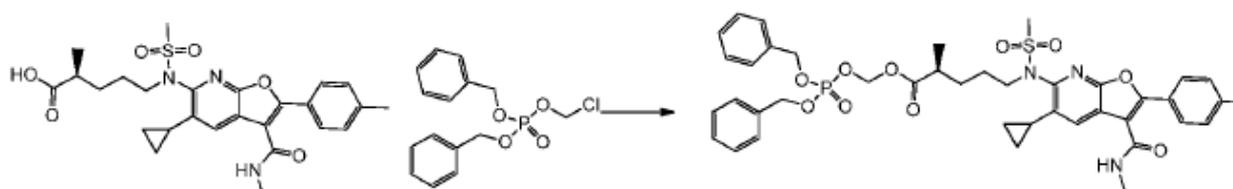


A una solución de 2-(4-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil)tetrahydro-2H-piran-4-il)acetato de metilo (0.35 g, 0.586 mmol) en THF (2.5 mL): MeOH (1 mL) : H₂O (0.5 mL) se agrega hidróxido de litio (0.098 g, 2.34 mmol) lentamente. Luego se permite que la masa de reacción se agite a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se monitoriza por TLC. La masa de reacción se concentra hasta secado, se agrega agua (5 mL) y se lava con acetato de etilo (10 mL). La capa acuosa se acidifica con HCl 1 N y se extrae con acetato de etilo (2X10 mL) seguido por lavado con solución salina. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para dar producto crudo. El producto crudo se purifica por HPLC Prep (Método A). Se aísla 52 mg del producto con 91% de pureza de HPLC y 100 mg del producto con 45% de pureza de HPLC y luego de nuevo se purifica por prep-HPLC (Método B) para conseguir 30 mg del producto con 95% de pureza de HPLC. Rendimiento (82 mg, 24%). TLC (70% EtOAc en Hexano; R_f = 0.35).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (s, 1H), 7.73 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 5.83 (br d, 1H, NH), 3.74-3.78 (m, 2H), 3.55-3.68 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.95 (d, 3H, J = 4.8 Hz), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 2H), 1.40-1.55 (m, 6H), 1.24-1.35 (m, 2H), 1.10-1.12 (m, 2H), 0.51-0.80 (m, 2H).

Ejemplo 49 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metilpentanoato de (S)-(fosfonooxi)metilo

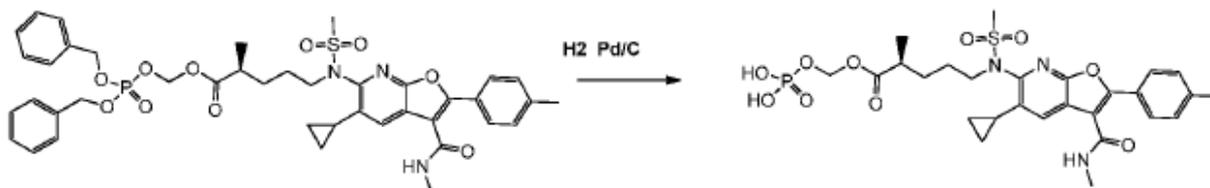
A. Ejemplo 49.1 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-(ptolil) furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metilpentanoato de (S)-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metilo



ácido (S)-5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metilpentanoico (Ejemplo 47, 50 mg, 0.090 mmol) y [fosfato de dibencilo clorometilo (32.5 mg, 0.1 mmol) se agitan en DMF a temperatura ambiente LCMS-80% hecho en 1 hr Se agita a temperatura ambiente a -95% hecho, productos secundarios traza de SM y traza de mono-de-bencilo-(+) 714 Se agrega 800 μ L de ACN y 200 μ L de agua purificada sobre HPLC C18 20-100% de ACN/agua 1% de NH_4OH 40 mL/min durante 10 min Se concentra sobre vacío a 30°C sin degradación para dar 5-(N-(5- ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metilpentanoato de (S)-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metilo

5

B. 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)- 2-metilpentanoato de (S)-(fosfonooxi)metilo

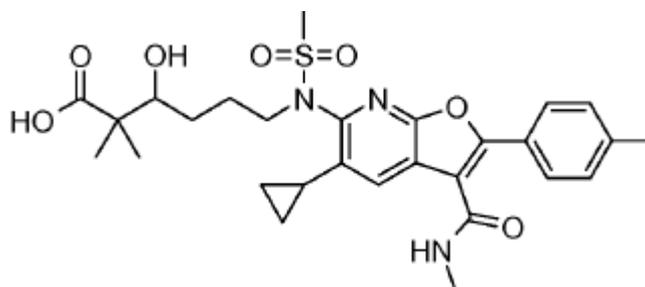


10

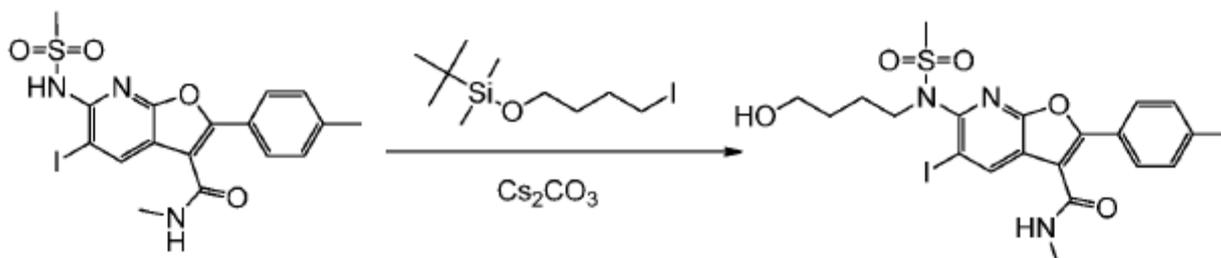
5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metilpentanoato de (S)-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metilo (10 mg, 0.012 mmol) y Pd-C (10% en peso) (1.3 mg) en EtOAc (250 μ L) con NaHCO_3 (1.045 mg, 0.012 mmol) se coloca bajo N_2 y luego se evacua y se llena de nuevo con H_2 y se mantiene bajo un balón de H_2 a temperatura ambiente durante 2 hrs (subproducto traza de COOH) Se filtra a través de filtro de PTFE de 0.45 μ para dar 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-(p-tolil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metilpentanoato de (S)-(fosfonooxi)metilo.

15

Ejemplo de Referencia 50: ácido 6-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)- 3-hidroxi-2,2-dimetilhexanoico

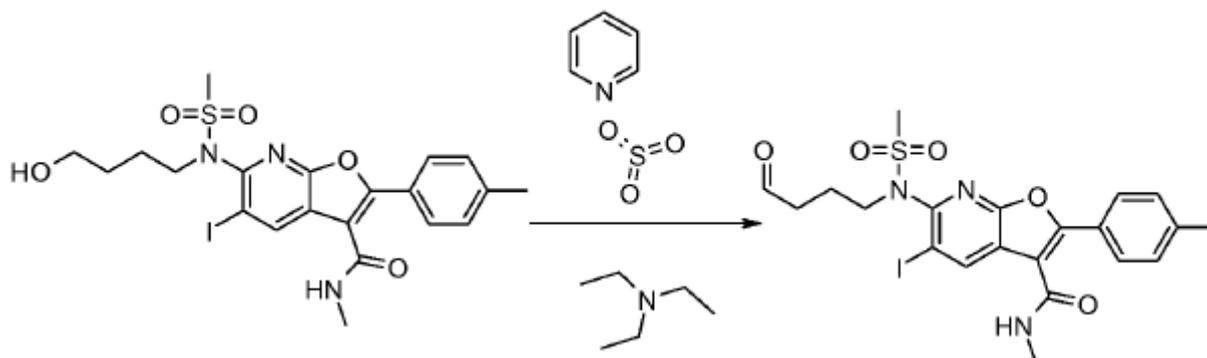


20 A. 6-(N-(4-hidroxi-butil)metilsulfonamido)-5-yodo-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida



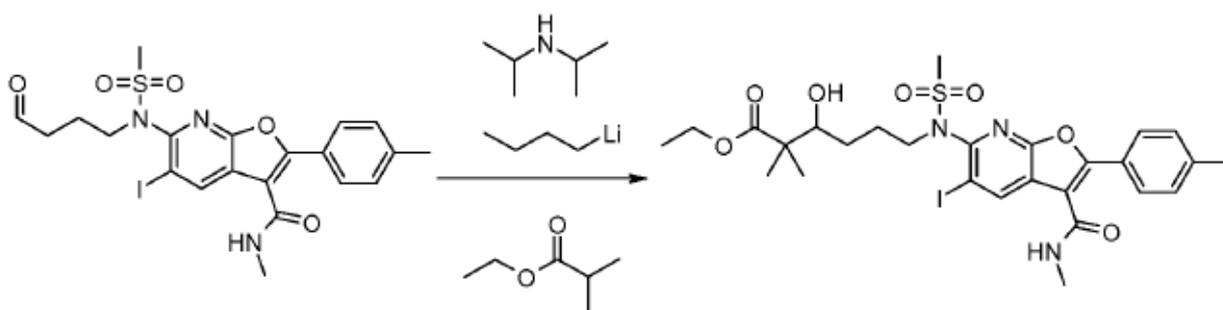
El compuesto del título se prepara análogo al Ejemplo 24.01, primera etapa.

B. 5-yodo-N-metil-6-(N-(4-oxobutil)metilsulfonamido)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida



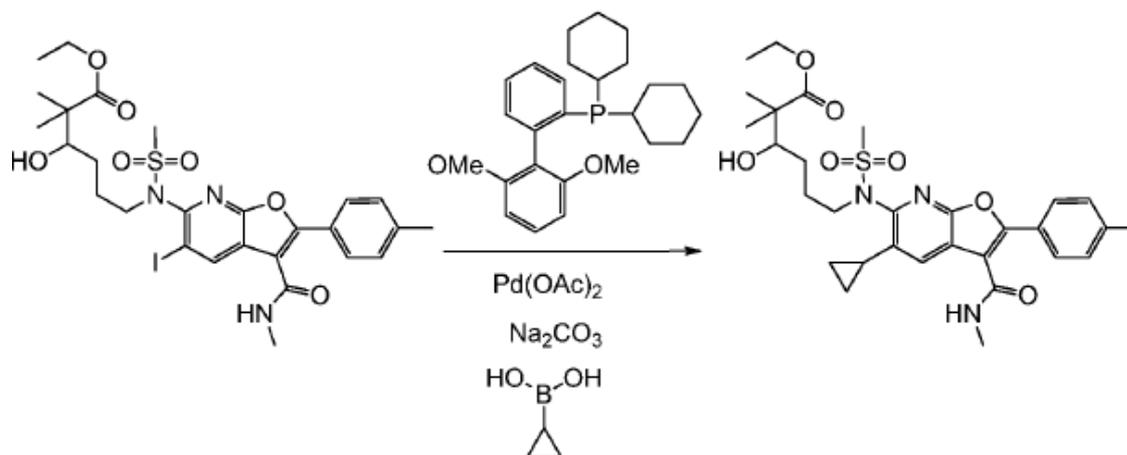
- 5 A una solución de 6-(N-(4-hidroxibutil)metilsulfonamido)-5-yodo-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida (1 eq., 190 mg) en DMSO (1.7 ml) se agrega trietil amina (8 eq., 0.38 ml) y trióxido de azufre piridina (3 eq., 163 mg). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se agrega agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua tres veces, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra para producir el compuesto del título crudo que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

C. 3-hidroxi-6-(N-(5-yodo-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2,2- dimetilhexanoato de etilo



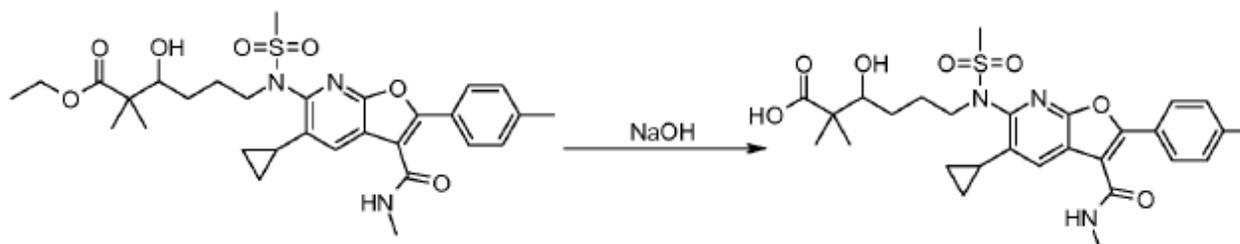
- 10 A una solución de diisopropilamina (1.4 eq., 18 μ l) en THF (0.5 ml) se enfría a $0^\circ C$ se agrega n-BuLi (1.6 M en hexano, 1.2 eq., 68 μ l). La solución resultante se agita a $0^\circ C$ durante 10 min y se enfría a $-78^\circ C$, y luego se agrega una solución de isobutirato de etilo (1 eq., 10.5 mg) en THF (0.5 ml). Después la mezcla de reacción se agita a $-78^\circ C$ durante 1 h, se introduce una solución de 5-yodo-N-metil-6-(N-(4-oxobutil)metilsulfonamido)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida (1 eq., 50.0 mg) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agita a $-78^\circ C$ durante 1 h, se detiene con NH_4Cl acuoso saturado, y se extrae con éter de dietilo. Las capas etéreas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y se concentran para producir el compuesto del título crudo que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

D. éster de etilo de ácido 6-[(5-Ciclopropil-3-metilcarbamoil)-2-p-tolil-furo[2,3-b]piridin-6-il)-metanosulfonil-amino]-3-hidroxi-2,2-dimetil-hexanoico



- 5 A una solución de S-Phos (0.4 eq., 15 mg), Pd(OAc)₂ (0.2 eq., 4.0 mg) y PhMe (3 ml) se agrega 3- hidroxi-6-(N-(5-yodo-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2,2-dimetilhexanoato de etilo (1 eq., 60 mg). Se agrega una solución de ácido borónico (30 eq., 232 mg) y Na₂CO₃ (solución acuosa 2 N, 40 eq., 0.54 ml). La mezcla se calienta en un tubo sellado bajo nitrógeno a 115°C durante 60 min, se enfría, y se diluye con DCM y agua. La capa acuosa se extrae con DCM. Las capas orgánicas se lavan con solución de Na₂CO₃ acuosa saturada y se concentra para producir el compuesto del título crudo que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

E. ácido 6-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-3-hidroxi-2,2-dimetilhexanoico



- 10 El compuesto del título se prepara análogo al Ejemplo 24.01, segunda etapa.

Se tabulan datos de RMN para los compuestos adicionales en la Tabla 10

Tabla 10

Ejemplo	RMN ¹ H (400 MHz)
2.1	(400 MHz, CDCl ₃) d ppm 8.18 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 5.79 (br s, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.99-2.98 (d, 3H), 2.96-2.91 (q, 2H), 1.33-1.29 (t, 3H)
2.2	(400 MHz, CD ₃ CN) d ppm 8.03-8.01 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 6.83 (br s, 1H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.61-3.57 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.92-2.90 (d, 3H), 2.53-2.48 (m, 1H), 1.11-1.09 (m, 2H), 0.84 (m, 2H)
2.4	(400 MHz, CD ₃ CN) d ppm 8.36 (s, 1H), 8.10-8.02 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 6.83 (br s, 1H), 5.37-5.35 (m, 1H), 5.16-5.15 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.93-2.90 (d, 3H)
Ej. de Ref. 2.5	(400 MHz, CD ₃ CN) d ppm 8.19 (s, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 6.84 (br s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.90-2.89 (d, 3H)
Ej. de Ref. 2.6	(400 MHz, CDCl ₃) d ppm 8.01-7.97 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 5.80 (brs, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 1.16(m, 2H), 0.82 (m, 2H)
Ej. de Ref. 2.7	CDCl ₃ d ppm 7.93-7.90 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 5.86 (br s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.19-3.15(m, 2H), 2.48 (m, 1H), 1.19(m,3H), 1.13(m, 2H), 0.77 (m, 2H)
Ej. de Ref. 2.8	CDCl ₃ d ppm 7.89 (s, 1H), 7.88-7.86(m,2H), 7.55-7.53(m, 3H), 5.75 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.97 (d, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.11(m, 2H), 0.78 (m, 2H)
Ej. de Ref. 2.9	CDCl ₃ d ppm 8.75 (s, 1H), 7.68-7.66 (d, 2H), 7.28-7.26 (d, 2H), 5.75 (br s, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.89-2.88 (d, 3H), 2.38 (s, 3H).
Ej. de Ref. 2.91	DMSO d ppm 9.31 (s, 1H), 8.76-8.74 (d, 2H), 8.44-8.42 (d, 2H), 7.45 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.49-3.48 (d, 3H)
Ej. de Ref. 2.92	CDCl ₃ d ppm 8.17 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 5.82 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.03 (d, J = 4 Hz, 3H), 2.57 (s, 3H).

ES 2 605 039 T3

Ejemplo	RMN ¹ H (400 MHz)
Ej. de Ref. 2.93	CDCl ₃ d ppm 7.81 (s, 1H), 7.68-7.65 (d, 2H), 7.27-7.25 (d, 2H), 5.70 (br s, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.88-2.87 (d, 3H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.06-1.00 (m, 2H), 0.74-0.68 (m, 2H)
Ej. de Ref. 2.94	CDCl ₃ d ppm 7.80 (s, 1H), 7.69-7.67 (d, 2H), 7.29-7.27 (d, 2H), 5.72 (br s, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.88-2.87 (d, 3H), 2.69-2.62 (q, 2H), 2.43-2.35 (m, 1H), 1.24-1.20 (t, 3H), 1.04-0.98 (m, 2H), 0.73-0.67 (m, 2H).
Ej. de Ref. 2.96	CDCl ₃ d ppm 7.88-7.86 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.53-7.51 (d, 2H), 5.78 (br s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.02-3.01 (d, 3H), 2.53-2.46 (m, 1H), 1.16-1.10 (m, 2H), 0.82-0.76 (m, 2H).
Ej. de Ref. 4.4	CD ₃ CN d ppm 8.18 (m, 1H), 8.07-8.01 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 6.92 (brs, 1H), 6.48 (br s, 2H), 5.64 (br s, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.92 (d, 3H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.30-1.77 (m, 6H)
Ej. de Ref. 4.5	CD ₃ CN d ppm 8.13 (m, 1H), 8.08-8.01 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 6.91 (br s, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.93 (d, 3H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H)
Ej. de Ref. 4.6	CD ₃ CN d ppm 8.17 (m, 1H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 6.89 (br s, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.61-3.52 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.92 (d, 3H), 2.50-2.44 (m, 2H), 2.00-1.59 (m, 6H)
Ej. de Ref. 4.7	CD ₃ CN d ppm 8.17 (m, 1H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 6.91 (br s, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.91 (d, 3H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.10-1.60 (m, 6H)
Ej. de Ref. 4.8	CD ₃ CN d ppm 8.18 (m, 1H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 6.91 (brs, 1H), 6.48 (br s, 1H), 5.63 (br s, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 3.62-3.42 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.92 (d, 3H), 2.52-2.43 (m, 2H), 2.10-1.60 (m, 6H)
Ej. de Ref. 4.95	CD ₃ CN d ppm 8.15 (m, 1H), 8.07-8.01 (m, 2H), 7.94 (brs, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.90 (br s, 1H), 6.19 (br s, 1H), 5.54 (br s, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.94-2.88 (m, 2H), 2.23-1.61 (m, 6H)
Ej. de Ref. 5	CDCl ₃ d ppm 11.66 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.50 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.07 (d, 3H).
Ej. de Ref. 6.1	(400 MHz, CD ₃ CN) d ppm 8.32 (s, 1H), 8.05-7.99 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 6.88 (br s, 1H), 4.55-4.43 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, 3H), 1.59-1.58 (d, 3H)
Ej. de Ref. 6.2	(400 MHz, CD ₃ CN) d ppm 8.18 (s, 1H), 8.08-7.99 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 6.87 (br s, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.94-2.92 (d, 3H), 1.33-1.31 (d, 6H)

ES 2 605 039 T3

Ejemplo	RMN ¹ H (400 MHz)
Ej. de Ref. 18.1	(400 MHz, CD ₃ CN) d ppm 8.72 (s, 1H), 8.09-8.03 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 6.85 (br s, 1H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, 3H)
Ej. de Ref. 18.3	(400 MHz, CDCl ₃) d ppm 8.77 (s, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 2H), 5.77 (brs, 1H), 5.79-5.70 (m, 1H), 5.09-5.00 (m, 2H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.01-3.00 (d, 3H), 2.33 (m, 2H)
18.4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 8.69 (s, 1H), 7.99 (br s, 2H), 7.31 (br s, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.64-4.03 (M, 6H), 3.51 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.96 (s, 3H)
Ej. de Ref. 18.5	CD ₃ CN d ppm 8.71 (s, 1H), 8.04-8.07 (m, 2H), 7.32 (t, 2H), 6.84 (br s, 1H), 5.77-5.84 (m, 1H), 4.95-5.06 (m, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.91 (d, 3H), 2.00-2.08 (m, 2H), 1.57-1.61 (m, 2H)
18.6	CD ₃ CN d ppm 8.71 (s, 1H), 8.09-8.05 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.83-6.81 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, 3H), 2.8-2.7 (very broad m, 2H)
18.7	CD ₃ CN d ppm 8.71 (s, 1H), 8.02-8.07 (m, 2H), 7.32 (t, 2H), 6.86 (br s, 1H), 3.75 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.95 (d, 3H), 2.50 (t, 2H), 1.73-1.81 (m, 2H)
18.8	CD ₃ CN d ppm 8.53 (s, 1H), 8.29-8.39 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.27-7.37 (m, 3H), 6.85 (br s, 2H), 6.12 (br s, 1H), 4.96 (br s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.88 (d, 3H)
18.91	CD ₃ CN d ppm 8.71 (s, 1H), 8.08-8.03 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 6.86 (br s, 1H), 4.68 (br s, 1H), 3.76-3.73 (m, 2H), 3.39-3.22 (m, 6H), 3.17 (s, 3H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.92-2.91 (d, 3H)
18.92	CD ₃ CN d ppm 8.69 (s, 1H), 8.02-8.05 (m, 2H), 7.31 (t, 2H), 6.86 (br s, H), 3.63-3.74 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.96 (d, 3H), 2.23 (s, 9H), 1.19-1.44 (m, 5H)
Ej. de Ref. 18.93	CD ₃ CN d ppm 8.71 (s, 1H), 8.03-8.08 (m, 2H), 7.30 (t, 2H), 6.88 (br s, 1H), 3.75 (t, 2H), 3.51 (br s, 1H), 3.24-3.43 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.90 (d, 3H), 2.71-2.81 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 2H)
18.95	CDCl ₃ d ppm 8.78 (s, 1H), 7.95 (t, 2H), 7.00-7.20 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.01 (d, 3H), 2.57 (t, 2H), 0.81-0.92 (m, 2H)
18.96	MeOD d ppm 8.54 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.28, (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.54-3.62 (m, 2H), 3.20, (s, 3H), 3.08-3.11 (m, 2H), 3.12 (d, 3H), 2.23 (t, 2H)
21	CD ₃ CN d ppm 8.17 (s, 1H), 8.00-8.05 (m, 2H), 7.33.(T, 2H), 6.88 (br s, 1H), 3.75 (t, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.92 (d, 3H), 2.92-2.98 (m 2H), 2.28 (t, 2H), 1.81 (t, 2H), 1.45-1.52 (m, 2H), 1.33 (t, 3H)
21.1	CD ₃ CN d ppm 8.18 (s, 1H), 8.01-8.06 (m, 2H), 7.33 (t, 2H), 6.85 (br s, 1H), 3.76 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.92-2.98 (m, 2H), 2.92 (d, 3H), 2.35 (t, 2H), 1.72 (t, 2H), 1.33 (t, 3H)
21.2	MeOD d ppm 8.10 (s, 1H), 7.95-7.99 (m, 2H), 7.28 (t, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.90-2.99 (m, 2H), 2.13 (t, 2H), 1.60-1.64 (m, 2H), 1.38-1.47 (m, 2H), 1.31 (t, 2H)
24.1	CD ₃ CN d ppm 8.44 (s, 1H), 8.01-8.05 (m, 2H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 1H), 5.95 (d, 1H), 5.46 (d, 1H), 3.72 (t, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.43 (t, 2H), 1.73-1.83 (m, 2H), 1.45-1.56 (m, 2H)

ES 2 605 039 T3

Ejemplo	RMN ¹ H (400 MHz)
24.2	CD ₃ CN d ppm 8.47 (s, 1H), 8.03-8.08 (m, 2H), 7.32 (t, 2H), 7.25 (t, 1H), 6.91 (br s, 1H), 5.97 (d, 1H), 5.49 (d, 1H), 3.76 (t, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.94 (d, 3H), 2.36 (t, 2H), 1.79 (t, 2H)
24.3	CD ₃ CN d ppm 8.33 (s, 1H), 7.89-7.94 (m, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.10 (t, 1H), 6.79 (br s, 1H), 5.82 (d, 1H), 5.33 (d, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.80 (d, 3H), 2.13 (t, 2H), 1.44-1.48 (m, 2H), 1.20-1.30 (m, 2H), 1.09 (t, 2H)
25.1	CDCl ₃ : d 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.24 (d, 2H, J = 8 Hz), 5.75 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.89 (d, 3H, J = 4 Hz), 2.50 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 0.69 (m, 2H).
27.4	DMSO-d ₆ d ppm 8.62-8.58 (q, 1H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 4H), 3.57 (br, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.14-3.13 (d, 3H), 2.82-2.80 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 4H), 1.05-1.01 (m, 2H), 0.79 (s, 6H).
27.5	DMSO-d ₆ d ppm 8.56-8.52 (q, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 3H), 3.61-3.57 (t, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.83-2.81 (d, 3H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.20-2.13 (t, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 2H), 1.06-1.01 (m, 2H).
27.6	CD ₃ OD d ppm 7.83-7.79 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.29-7.15 (m, 5H), 4.02 (s, 2H), 3.80-3.76 (t, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.92-2.90 (d, 3H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.23-2.17 (t, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 2H), 0.78 (br, 2H).
27.8	CD ₃ OD d ppm 7.83-7.79 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 3.81-3.78 (t, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.96-2.94 (d, 3H), 2.77-2.69 (q, 2H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.15-2.09 (t, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.29-1.25 (t, 3H), 1.11-1.09 (m, 2H), 0.81 (br, 2H).
27.9	MeOH-d ⁴ δ ppm 7.79 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.35 (d, 2H, J = 8Hz), 3.79 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 1.63-1.35 (m, 6H), 1.10 (m, 2H), 0.78 (bm, 2H)
28	MeOH-d ⁴ δ ppm 7.78 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.35 (d, 2H, J = 8Hz), 3.74 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 6H), 1.50-1.30 (m, 4H), 1.10 (m, 2H), 0.81 (bm, 2H)
28.3	CD ₃ OD d ppm 7.96-7.94 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 3.83-3.79 (t, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.00 (br, 3H), 2.60-2.55 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 4H), 1.17-1.15 (m, 2H), 1.12 (s, 6H), 0.87 (br, 2H).

Ejemplo	RMN ¹ H (400 MHz)
29	CD ₃ OD d ppm 7.83-7.80 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 3.78-3.74 (t, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.95-2.94 (d, 3H), 2.76-2.69 (q, 2H), 2.56-2.49 (m, 1H), 1.60-1.42 (m, 4H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.29-1.23 (t, 3H), 1.11-1.09 (m, 2H), 1.05 (s, 6H), 0.81 (br, 2H).
29.1	MeOH-d ⁴ δ ppm 7.79 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J = 8Hz), 3.77 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 1.82 (m, 6H), 1.41 (m, 2H), 1.10 (m, 2H), 0.81 (bm, 2H).
36.6	CD ₃ CN d ppm 8.01-7.97 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.76 (br s, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, 3H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.40-1.38 (d, 2H)
39	CDCl ₃ δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 5.78 (br, 1H), 3.62 (br, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.02 (d, 3H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H).

- Ejemplo 51** Formulación de microemulsión líquida del compuesto del Ejemplo 25.1 ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico (125 mg) del Ejemplo 25.1, etapa E se combina con hidróxido de potasio acuoso 1.0 N (500 microlitros) y agua (1.3 mL). La mezcla se somete a sonicación durante 10 a 20 minutos. Se agrega una solución preconcentrada (5 mL) que consiste de 58.1% p/p de Cremophor RH40, 16.9% de Labrafil M2125CS, 8.3% de Propilenglicol y 16.7% de etanol a la mezcla y la solución resultante se somete a sonicación hasta que es limpia. Se agrega regulador de citrato (3.2 mL de 50 mM pH 5) y se agita hasta que se obtiene una viscosidad homogénea.

Ejemplo 52 formulación de microemulsión de suspensión del compuesto del Ejemplo 25.1

- 10 Monohidrato de ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico arginina (100 mg) del Ejemplo 25.1, etapa F se combina con una solución preconcentrada (2.5 mL) que consiste de 58.1% p/p Cremophor RH40, 16.9% de Labrafil M2125CS, 8.3% de Propilenglicol y 16.7% de etanol. La mezcla se somete a sonicación hasta que es homogénea y luego se diluye 1:1 con regulador Tris 50 mM pH 7.4.

Ejemplo 53 Formulación de microemulsión sólida del compuesto del Ejemplo 25.1

- 15 Etapa A:

Se prepara el excipiente de microemulsión sólido al combinar 19.7% de Lauroglicol FCC, 19.7% de Cremophor EL, 19.7% de Lauroglicol 90, 19.7% de PEG3350, y 21.2% de Vitamina E-TPGS con base en el porcentaje en peso y calentar la mezcla a 65 a 75°C. La mezcla se agita hasta que se obtiene un líquido claro homogéneo.

Etapa B:

- 20 Ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(monohidrato metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico arginina (5.4 g) del Ejemplo 25.1, etapa F se combina con excipiente de microemulsión preparado en la Etapa A y se agita a 65°C durante una hora. La formulación líquida luego se coloca en cápsulas de gelatina dura que se enfrían a temperatura ambiente. Composición de la formulación final en porcentaje en peso: 27% de monohidrato arginina de ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico, 14.4% de Lauroglicol FCC, 14.4% de Cremophor EL, 14.4% de Lauroglicol 90, 14.4% de PEG3350 y 15.50% de vitamina E-TPGS.

Ejemplos biológicos

Ejemplo biológico 1. Actividad Anti-Hepatitis C

- 30 Los compuestos pueden exhibir actividad anti-hepatitis C al inhibir la polimerasa del HCV, al inhibir otras enzimas necesarias en el ciclo de replicación, o por otras rutas. Se han publicado diversos ensayos para evaluar estas actividades. Un método general que evalúa el aumento bruto del virus HCV en cultivo se describe en la Patente

Estadounidense No. 5.738.985 otorgada a Miles et al. Los ensayos *in vitro* se han reportado en Ferrari et al. *Jnl. of Vir.*, 73:1649-1654, 1999; Ishii et al., *Hepatology*, 29:1227-1235, 1999; Lohmann et al., *Jnl of Bio. Chem.*, 274:10807-10815, 1999; and Yamashita et al., *Jnl. of Bio. Chem.*, 273:15479-15486, 1998.

5 El documento WO 97/12033, presentado el 27 de septiembre de 1996, por la Universidad de Emory, que enumera a C. Hagedorn y A. Reinoldus como inventores, que reivindica prioridad a la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense No. de Serie 60/004,383, presentada en septiembre 1995, describe un ensayo de polimerasa del HCV que se puede utilizar para evaluar la actividad de los compuestos descritos aquí. Otro ensayo de la polimerasa del HCV ha sido reportado por Bartholomeusz, et al., *Hepatitis C Virus (HCV) RNA polymerase assay using cloned HCV non-structural proteins*; *Antiviral Therapy* 1996:1(Supp 4) 18-24.

10 Las pantallas que miden las reducciones en la actividad quinasa de los fármacos del HCV se describen en la Patente Estadounidense No. 6,030,785, otorgada a Katze et al., Patente Estadounidense No. 6,228,576, otorgada a Delvecchio, y Patente Estadounidense No. 5,759,795 otorgada a a Jubin et al. Las pantallas que miden la actividad inhibidora de la proteasa de HCV los fármacos propuestos se describe en la Patente Estadounidense No. 5,861,267 otorgada a Su et al., Patente Estadounidense No. 5,739,002 otorgada a De Francesco et al., y la Patente
15 Estadounidense No. 5,597,691 otorgada a Houghton et al.

Ejemplo Biológico 2. Ensayo de replicón

Una estirpe celular, ET (Huh-lucubineo-ET) se utiliza para el cribado de compuestos para inhibición de polimerasa de ARN dependiente de ARN HCV. La estirpe celular ET se transfecta establemente con transcritos de ARN que albergan I_{389} luc-ubi-neo/NS3-3'/ET; replicón con la proteína luciferasa de luciérnaga-ubiquitina-neomicina fosfotransferasa de fusión y EMCV-IRES impulsado poliproteína NS3-5B que contiene las mutaciones de adaptación de cultivos celulares (E1202G; T1280I; K1846T) (Krieger et al, 2001 y no publicado). Las células ET se cultivan en DMEM (Medio Dulbecco Modificado de Eagle), suplementado con 10% de suero de ternero fetal, glutamina 2 mM, penicilina (100 UI/ml)/estreptomocina (100 μ g/mL), aminoácidos no esenciales 1x, y 250 μ g/mL de G418 ("geneticina"). Los reactivos están todos disponibles a través de Life Technologies (Bethesda, MD). Las células se sembraron a 0.5-1.0 células $\times 10^4$ /pozo en placas de 96 pozos y se incubaron durante 24 horas antes de la adición de compuesto de ensayo. Los compuestos se agregaron a las células para alcanzar una concentración final de 0.1 nM a 50 μ M y una concentración final de DMSO (dimetilsulfóxido) de 0.5%. La actividad de luciferasa se mide 48 horas más tarde al agregar un regulador de lisis y el sustrato (Número del catálogo regulador Glo-lisis E2261 y el sistema de luciferasa Bright-Glo E2620 Promega, Madison, WI). Las células no deben ser demasiado confluentes durante el ensayo. El porcentaje de inhibición de los datos de replicación se representa en relación con el control sin compuesto. Para determinar la EC_{50} (concentración efectiva en la que se observa 50% de la inhibición máxima), se utiliza un, dilución en serie de 3 veces de 10 puntos para cada compuesto, que abarca un rango de concentración de 1000 veces. Los valores de EC_{50} se calcularon al ajustar el % de inhibición a cada concentración a la siguiente ecuación:

$$35 \quad \% \text{ de inhibición} = 100\% / [(EC_{50}/[I])^b + 1]$$

donde b es el coeficiente de Hill.

En algunos aspectos, ciertos compuestos de la fórmula (I), exhibieron EC_{50} igual a o menor que 50 μ M cuando se prueba de acuerdo con el ensayo del Ejemplo 2. En otros aspectos la EC_{50} era igual o menor de 10 μ M. En otros aspectos la EC_{50} era igual o menor a 1 μ M.

40 Ejemplo Biológico 3. Clonación y expresión de HCV-NS5b recombinante

La secuencia de codificación de la proteína NS5b se clona por PCR de pFKI $_{389}$ luc/NS3-3'/ET como se ha descrito por Lohmann, V., et al. (1999) *Science* 285, 110-113 utilizando cebadores que se muestran en la página 266 del documento WO 2005/012288.

45 Al fragmento clonado le faltan los 21 sustituyentes de aminoácidos de terminal C. El fragmento clonado se inserta en un plásmido de expresión inducible por IPTG (isopropil- β -D-tiogalactopiranosido) que proporciona una etiqueta de epítipo (His) 6 en el terminal carboxilo de la proteína.

La enzima recombinante se expresa en células XL-1 y después de inducción de la expresión, la proteína se purifica utilizando cromatografía de afinidad en una columna de níquel-NTA (ácido nitrilotriacético). Las condiciones de almacenamiento son de Tris-HCl 10 mM pH 7.5, NaCl 50 mM, EDTA 0.1 mM (ácido etilendiaminotetraacético), DTT 1 mM (ditiotretol), y 20% de glicerol a -20 °C.

Ejemplo Biológico 4. Ensayo de enzima HCV-NS5b con sustrato heteropolímero

La actividad de polimerasa se ensaya al medir la incorporación de UTP radiomarcado en un producto de ARN utilizando una plantilla heteropolimérica biotinilada, que incluye una porción del genoma del HCV. Normalmente, la mezcla de ensayo (50 μ L) contenía Tris-HCl 10 mM (pH 7.5), $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 0.2 mM, KCl 10 mM, 1 unidad/ μ L de RNAsin, DTT 1 mM, 10 μ M de cada uno de NTP (nucleósido trifosfato), incluyendo [3 H]-UTP (trifosfato de uridina), y 10 ng/ μ L de plantilla heteropolimérica. Los compuestos de ensayo se disuelven inicialmente en 100% de DMSO y se diluyeron adicionalmente en regulador acuoso que contiene 5% de DMSO. Normalmente, los compuestos se prueban a concentraciones entre 1 nM y 100 μ M. Las reacciones se iniciaron con la adición de enzima y se permite que continúe a 37°C durante 2 horas. Las reacciones se detienen con 8 μ L de EDTA 100 mM y las mezclas de reacción (30 μ L) se transfieren a placas de microtitulación de centelleo por proximidad recubiertas con estreptavidina (Flashplates) y se incubaron a temperatura ambiente durante la noche. La incorporación de radiactividad se determina por recuento de centelleo

Ejemplo biológico 5. Ensayo de enzima HCV-NS5b con sustrato de homopolímero

La actividad de la polimerasa se ensaya al medir la incorporación de UTP marcado radioradiactivamente en un producto de ARN utilizando una plantilla biotinilada, homopolimérica. La plantilla está formado por hibridación de homopolímero de adenosina a uridina 20 mer tapado con un grupo 5'-biotina (biotina- U^{20}) en la proporción de 1:4. Normalmente, la mezcla de ensayo (50 μ L) contiene Tris-HCl 25 mM (pH 7.5), KCl 40 mM, $MgCl_2$ 0.3 mM, EDTA 0.05 mM, 0.2 unidades/ μ L de Inhibidor ARNasa Superase, DTT 5 mM, UTP 30 μ M (trifosfato de uridina), incluyendo [3 H]-UTP (trifosfato de uridina) en 0.4 μ Ci/ μ L con una concentración final de 1 μ M, y 50 nM de plantilla homopolimérica. Los compuestos de ensayo se disuelven inicialmente en 100% de DMSO y se diluyen adicionalmente en regulador acuoso que contiene 5% de DMSO. Normalmente, los compuestos se prueban a concentraciones entre 2 nM y 50 μ M. Las reacciones se iniciaron con la adición de enzima y se permite que continúe a 30°C durante 90 minutos. Las reacciones se detuvieron con 8 μ L de EDTA 100 mM y las mezclas de reacción (30 μ L) se transfieren a placas de microtitulación de centelleo por proximidad recubiertas con estreptavidina (Flashplates) y se incubaron a temperatura ambiente durante la noche. La incorporación de radiactividad se determina por recuento de centelleo.

Los valores IC_{50} del inhibidor se determinan al agregar compuesto de ensayo como diluciones en serie de diez puntos, de dos veces en 100% de DMSO con una concentración final de reacción de 5%. Los valores IC_{50} se calculan por el trazado del % de inhibición contra la concentración de compuesto y ajustando los datos a una curva sigmoideal de cuatro parámetros limitada, equivalente a la "ecuación logística de cuatro parámetros", donde la parte inferior es el valor mínimo Y, la parte superior es el valor máximo Y, y la pendiente Hill es la pendiente de la porción lineal de la curva de semi-log. La parte superior e inferior están limitadas a valores de 0% y 100%, respectivamente. Estos análisis se realizaron utilizando GraphPad Prism v.4.0 (GraphPad Software, Inc.) en conjunto con DS Accord para EXCEL 6.0 (Accelrys, Microsoft Corp.).

Ejemplo biológico 6.

La actividad de la polimerasa también se ensayó al medir la incorporación de GTP radiomarcado en un producto de ARN utilizando un cebador oligoG13 biotinilado con una plantilla de ARN de ácido policitidílico. Normalmente, la mezcla de ensayo (40 μ L) contiene HEPES 50 mM (pH 7.3), acetato de magnesio 2.5 mM, cloruro de sodio 2 mM, acetato de potasio 37.5 mM, DTT 5 mM, 0.4 U/ml RNAsin, 2,5% de glicerol, NS5B 3 nM, plantilla de ARN poliC 20 nM, cebador biotina-oligoG13 20 nM, y trifosfato de guanosina tritiado 0.2 mM. Los compuestos de ensayo se disuelven inicialmente y se diluyeron en 100% de DMSO y se diluyeron adicionalmente en regulador acuoso, produciendo una concentración final de 5% de DMSO. Normalmente, los compuestos se prueban a concentraciones entre 0.2 nM y 10 μ M. Las reacciones se iniciaron con la adición de trifosfato de guanosina tritiado y se dejaron continuar a 30°C durante 2 horas. Las reacciones se detuvieron con 100 μ L de regulador de detección que contenía EDTA 10 mM y 1 μ g/mL de perlas de proximidad de centelleo recubiertas con estreptavidina. Las placas de reacción se incubaron a 4°C durante 10 horas y luego se determinó la incorporación de radiactividad mediante recuento de centelleo.

Se han probado los compuestos de la Tabla 11 supra en el ensayo de la polimerasa del Ejemplo Biológico 1 y los valores de IC_{50} para cada compuesto se proporcionan en el mismo. La mayoría de los compuestos de la Tabla 11 muestran una IC_{50} de 1 μ M o menos, o una IC_{50} de 500 nM o menos en el ensayo de replicón del Ejemplo Biológico 2 proporcionado aquí. Por ejemplo, los compuestos de los números de Ejemplo 1, 2.1, 2.2, 2.9, 2.93, 2.94, 2.95, 2.96, 2.97, 2.98, 4.9, 6, 14.1, 16, 18.97, 18.98, 18.99, 18.994, 18.995, 18.996, 18.997, 21.97, 21.992, 22.92, 22.95, 22.98, 22.99, 22.991, 23, 23.1, 23.7, 23.91, 23.92, 23.99, 23.994, 24, 24.01, 24.2, 24.3, 24.4, 24.5, 24.6, 24.7, 24.8, 24.9, 25, 25.1, 25.2, 25.3, 25.4, 25.5, 25.5, 25.6, 25.7, 25.8, 25.9, 26, 26.1, 26.2, 26.3, 26.4, 26.5, 26.6, 26.7, 26.8, 27, 27.2, 27.4, 27.5, 27.6, 27.7, 27.8, 27.9, 28, 28.1, 28.2, 28.3, 28.5, 28.7, 30, 31, 34, 36, 36.2, 36.3, y 36.4 exhiben una IC_{50} de 100 nM o menos en el ensayo de replicón del Ejemplo Biológico 2. Los compuestos de los Ejemplos 4, 4.5, 4.7, 4.91, 5, 9, 18, 95, 18, 96, 19, 21, 99, 23, 98 exhiben una IC_{50} de 5 μ M o más en el ensayo de replicón del Ejemplo Biológico 2.

Tabla 11

Ejemplo o Ejemplo de Ref. #	Polimerasa NS5B IC ₅₀ μ M	Masa observada	Ión	Tiempo de retención	Método LC
1	0.016	418.0	M+H	1.43	A
2	0.163	503.9	M+H	1.40	A
2.1	0.012	404.3	M+H	1.27	A
2.2	0.054	448.0	M+H	1.27	A
2.3	0.408	487.1	M+H	1.20	A
2.4	0.132	418.3	M+H	1.23	A
2.5	0.662	472.0	M+H	1.45	A
2.6	0.297	404.1	M+H	1.22	A
2.7	0.044	432.1	M+H	1.33	A
2.8	0.030	400.2	M+H	1.57	A
2.9	0.016	500.0	M+H	1.41	A
2.91	0.802	554.0	M+H	1.49	A
2.92	0.256	393.1	M+H	1.33	A
2.93	0.004	414.3	M+H	1.42	A
2.94	0.003	428.1	M+H	1.60	A
2.95	0.008	537.7	M+H	1.46	A
2.96	0.024	434.1	M+H	1.49	A
2.97	0.004	451.8	M+H	1.58	A
2.98	0.005	457.8	M+H	1.62	A
2.99	0.071	428.0	M+H	1.23	A
3	0.034	506.3	M+H	1.28	A
4	0.049	478.1	M+H	1.03	A
4.1	0.112	575.2	M+H	1.26	A
4.2	0.128	418.0	M+H	1.36	A
4.3	0.132	463.1	M+H	1.10	A
4.4	0.200	560.2	M+H	1.15	A
4.5	0.206	541.1	M+H	1.01	A

ES 2 605 039 T3

Ejemplo o Ejemplo de Ref. #	Polimerasa NS5B IC ₅₀ μM	Masa observada	Ión	Tiempo de retención	Método LC
4.6	0.113	589.2	M+H	1.28	A
4.7	0.051	575.4	M+H	1.08	A
4.8	0.051	574.4	M+H	1.14	A
4.9	0.075	536.3	M+H	1.28	A
4.91	0.010	570.2	M+H	1.10	A
4.92	0.223	480.2	M+H	1.13	A
4.93	0.216	464.3	M+H	1.19	A
4.94	0.208	498.2	M+H	1.12	A
4.95	0.016	477.2	M+H	1.11	A
4.96	0.078	420.3	M+H	1.35	A
5	0.256	474.1	M+H	1.22	A
6	0.020	406.3	M+H	1.25	A
6.1	0.043	474.0	M+H	1.45	A
6.2	0.058	420.0	M+H	1.38	A
7	0.060	402.1	M+H	1.19	A
8	0.125	442.1	M+H	1.28	A
9	2.324	452.0	M+H	1.07	A
9.1	0.117	431.9	M+H	1.13	A
9.2	0.082		M+H		A
10	0.467	420.1	M+H	1.16	A
11	0.825	422.3	M+H	1.14	A
12	0.734	434.1	M+H	1.15	A
13	0.273	429.3	M+H	1.19	A
14	0.147	431.1	M+H	1.18	A
14.3	0.498	463.2	M+H	1.12	A
15	0.532	435.1	M+H	1.00	A
16	0.003	492.3	M+H	1.59	A
17	0.128	480.2	M+H	1.59	A

ES 2 605 039 T3

Ejemplo o Ejemplo de Ref. #	Polimerasa NS5B IC ₅₀ μ M	Masa observada	Ión	Tiempo de retención	Método LC
18	0.115	576.9	M+H	0.96	A
18.1	0.451	533.9	M+H	1.36	A
18.2	0.061	557.1	M+H	1.14	A
18.3	0.103	544.0	M+H	1.41	A
18.4	0.260	603.0	M+H	1.24	A
18.5	0.449	558.0	M+H	1.44	A
18.6	0.573	624.2	M+H	1.36	A
18.7	0.076	590.0	M+H	1.25	A
18.8	0.051	623.0	M+H	1.16	A
18.9	0.109	571.0	M+H	1.22	A
18.91	0.133	616.2	M+H	1.16	A
18.92	1.015	587.0	M+H	1.20	A
18.93	0.108	592.0	M+H	1.06	A
18.94	0.243	578.0	M+H	1.02	A
18.95	0.112	604.0	M+H	0.96	A
18.96	0.034	653.0	M+H	0.97	A
18.97	0.032	649.9	M+H	1.36	A
18.98	0.004	666.0	M+H	1.52	A
18.99	0.005	646.0	M+H	1.46	A
18.991	0.029	625.9	M+H	1.46	A
18.992	0.237	606.0	M+H	1.51	A
18.993	0.112	610.0	M+H	1.39	A
18.994	0.014	605.8	M+H	1.39	A
18.995	0.014	639.7	M+H	1.46	A
18.996	0.004	619.7	M+H	1.44	A
18.997	0.022	623.7	M+H	1.39	A
18.998	0.039	575.9	M+H	1.45	A
18.999	0.004	626.1	M+H	1.26	A

ES 2 605 039 T3

Ejemplo o Ejemplo de Ref. #	Polimerasa NS5B IC ₅₀ μM	Masa observada	Ión	Tiempo de retención	Método LC
18.9991	0.005	640.3	M+H	1.17	B
19	0.009	590.2	M+H	1.03	A
20	1.839	561.0	M+H	1.00	A
21	0.010	506.1	M+H	1.51	A
21.1	0.052	492.1	M+H	1.45	A
21.2	0.012	492.1	M+H	1.19	A
21.3	0.134	576.2	M+H	1.56	A
21.4	0.007	520.1	M+H	1.43	A
21.5	0.191	551.3	M+H	1.56	A
21.6	0.948	555.2	M+H	1.61	A
21.7	0.531	555.2	M+H	1.61	A
21.8	0.688	494.3	M+H	1.40	A
21.9	0.772	526.3	M+H	1.71	A
21.91	0.570	542.1	M+H	1.68	A
21.92	0.352	556.1	M+H	1.59	A
21.93	0.186	519.2	M+H	1.65	A
21.94	0.077	532.2	M+H	1.55	A
21.95	0.119	537.1	M+H	1.60	A
21.96	0.072	565.2	M+H	1.65	A
21.97	0.003	574.1	M+H	1.63	A
21.98	0.037	583.1	M+H	1.61	A
21.99	4.544	507.0	M+H	1.65	A
21.991	0.074	459.0	M+H	1.59	A
21.992	0.065	512.1	M+H	1.32	A
21.993	0.228	526.0	M+H	1.65	A
21.994	0.147	490.1	M+H	1.49	A
21.995	0.155	601.1	M-H	1.73	A
21.996	0.094	497.0	M+H	1.45	A

ES 2 605 039 T3

Ejemplo o Ejemplo de Ref. #	Polimerasa NS5B IC ₅₀ μM	Masa observada	Ión	Tiempo de retención	Método LC
21.997	0.148	587.0	M-H	1.70	A
21.998	0.428	604.1	M+H	1.67	A
21.999	0.112	618.2	M+H	1.66	A
22	0.169	517.0	M+H	1.50	A
22.1	0.034	570.1	M+H	1.66	A
22.2	0.281	556.0	M+H	1.58	A
22.3	0.089	521.1	M+H	1.57	A
22.4	0.033	590.1	M+H	1.41	A
22.5	0.083	570.0	M+H	1.25	A
22.6	0.251	570.0	M+H	1.28	A
22.7	0.053	570.0	M+H	1.26	A
22.8	0.045	563.0	M+H	1.56	A
22.9	0.023	568.0	M+H	1.62	A
22.91	0.034	567.0	M+H	1.48	A
22.92	0.032	490.3	M+H	1.42	A
22.93	0.047	492.0	M+H	1.49	A
22.94	0.031	492.0	M+H	1.50	A
22.95	0.040	476.0	M+H	1.45	A
22.96	0.131	505.0	M+H	1.41	A
22.97	0.046	506.0	M+H	1.51	A
22.98	0.011	552.0	M+H	1.37	A
22.99	0.015	555.2	M+H	1.39	A
22.991	0.007	555.2	M+H	1.39	A
22.992	0.041	519.1	M+H	1.47	A
22.993	1.064	434.1	M+H	1.57	A
22.994	1.062	587.0	M+H	1.48	A
22.995	0.024	589.3	M+H	1.50	A
22.996	0.059	517.3	M+H	1.34	A

ES 2 605 039 T3

Ejemplo o Ejemplo de Ref. #	Polimerasa NS5B IC ₅₀ μM	Masa observada	Ión	Tiempo de retención	Método LC
22.997	0.083	465.9	M+H	1.56	A
23	0.022	526.0	M+H	1.41	A
23.1	0.045	553.1	M+H	1.59	A
23.2	0.144	450.3	M+H	1.26	A
23.3	0.058	541.3	M+H	1.39	A
23.4	0.125	527.0	M+H	1.33	A
23.5	0.151	598.2	M+H	1.31	A
23.5	0.035	601.0	M+H	1.51	A
23.6	0.093	589.0	M+H	1.51	A
23.7	0.005	567.3	M+H	1.39	A
23.8	0.058	588.2	M+H	1.55	A
23.9	0.074	603.0	M+H	1.53	A
23.91	0.018	540.1	M+H	1.41	A
23.92	0.011	554.0	M+H	1.43	A
23.93	0.044	554.1	M+H	1.81	A
23.94	0.044	544.0	M+H	1.43	A
23.95	0.029	530.0	M+H	1.43	A
23.96	0.189	565.9	M+H	1.57	A
23.97	0.035	579.9	M+H	1.58	A
23.98	0.166	561.0	M+H	1.19	A
23.99	0.026	566.0	M+H	1.35	A
23.991	0.061	537.9	M+H	1.41	A
23.992	0.067	525.9	M+H	1.38	A
23.993	0.125	732.2	M+H	1.44	A
23.994	0.057	679.0	M+H	1.48	A
23.995	0.114	583.8	M+H	1.32	A
23.996	0.242	624.9	M+H	1.36	A
23.997	0.058	505.3	M+H	1.33	A

ES 2 605 039 T3

Ejemplo o Ejemplo de Ref. #	Polimerasa NS5B IC ₅₀ μM	Masa observada	Ión	Tiempo de retención	Método LC
23.998	0.184	567.3	M+H	1.47	A
23.999	0.079	512.0	M+H	1.33	A
23.9991	0.026	662.0	M+H	1.21	A
23.9992	0.020	676.1	M+H	1.26	A
23.9993	0.026	586.0	M+H	1.25	A
23.9994	0.038	662.1	M+H	1.35	A
23.9995	0.017	648.0	M+H	1.15	A
23.9996	0.019	558.0	M+H	1.15	A
23.9997	0.012	648.0	M+H	1.17	A
23.9998	0.011	634.0	M+H	1.10	A
23.9999	0.013	620.0	M+H	0.89	A
23.99991	0.009	572.0	M+H	1.35	A
23.99992	0.007	548.1	M+H	1.15	A
23.99993	0.011	562.2	M+H	1.32	A
23.99994	0.003	472.2	M+H	1.30	A
23.99995	0.009	576.2	M+H	1.21	A
23.99996	0.002	486.1	M+H	1.20	A
23.99997	0.004	458.0	M+H	1.10	A
23.99998	0.005	520.0	M+H	0.90	A
23.99999	0.006	534.1	M+H	0.89	A
23.999991	0.004	548.1	M+H	0.92	A
23.999992	0.002	589.0	M+H	1.41	A
23.999993	0.016	470.9	M+H	0.96	A
23.999994	0.014	485.0	M+H	1.00	A
23.999995	0.014	457.0	M+H	0.97	A
23.999996	0.016	543.0	M+H	1.00	A
23.999997	0.005	525.0	M+H	1.14	A
23.999998	0.005	529.9	M+H	0.96	A

ES 2 605 039 T3

Ejemplo o Ejemplo de Ref. #	Polimerasa NS5B IC ₅₀ μM	Masa observada	Ión	Tiempo de retención	Método LC
23.999999	0.020	588.0	M+H	0.94	A
24	0.001	528.2	M+H	1.46	A
24.01	0.001	524.0	M+H	1.30	A
24.1	0.078	490.0	M+H	1.36	A
24.2	0.042	490.0	M+H	1.47	A
24.3	0.057	504.0	M+H	1.50	A
24.4	0.009	564.0	M+H	1.37	A
24.5	0.001	564.0	M+H	1.43	A
24.6	0.000	564.0	M+H	1.43	A
24.7	0.005	560.2	M+H	1.51	A
24.8	0.001	580.1	M+H	1.54	A
24.9	0.003	546.2	M+H	1.51	A
25	0.005	520.0	M+H	1.51	A
25.1	0.002	499.9	M+H	1.31	A
25.2	0.003	513.9	M+H	1.68	A
25.3	0.001	520.0	M+H	1.41	A
25.4	0.001	586.2	M+H	1.57	A
25.5	0.001	540.0	M+H	1.46	A
25.6	0.002	533.9	M+H	1.45	A
25.7	0.001	537.8	M+H	1.41	A
25.8	0.001	555.7	M+H	1.49	A
25.9	0.003	559.9	M+H	1.53	A
25.91	0.003	549.8	M+H	1.45	A
26	0.006	588.3	M+H	1.45	B
26.1	0.001	546.2	M+H	0.94	B
26.2	0.004	552.2	M+H	1.47	A
26.3	0.003	548.2	M+H	1.39	B
26.4	0.005	490.2	M+H	1.5	A

ES 2 605 039 T3

Ejemplo o Ejemplo de Ref. #	Polimerasa NS5B IC ₅₀ μM	Masa observada	Ión	Tiempo de retención	Método LC
26.5	0.010	476.2	M+H	1.47	A
26.6	0.004	538.1	M+H	1.47	A
26.7	0.002	472.2	M+H	1.57	A
26.8	0.005	518.1	M+H	1.54	A
26.9	0.003	503.8	M+H	1.27	A
27	0.001	578.3	M+H	1.57	A
27.1	0.012	532.2	M+H	1.46	A
27.2	0.001	596.9	M+H	1.45	A
27.3	0.023	597	M+H	1.44	A
27.4	0.001	606	M+H	1.58	A
27.5	0.001	520.1	M+H	1.53	A
27.6	0.001	576.2	M+H	1.79	A
27.7	0.001	526.3	M+H	1.67	A
27.8	0.001	514.2	M+H	1.68	A
27.9	0.002	514.3	M+H	0.76	A
28	0.001	554	M+H	0.68	A
28.1	0.002	511.9	M+H	1.41	C
28.2	0.002	511.9	M+H	1.39	C
28.3	0.002	548.2	M+H	1.63	A
28.4	0.003	570.3	M+H	1.6	A
28.5	0.001	576.3	M+H	1.63	A
28.7	0.005	535.9	M+H	1.47	A
28.9	0.002	485.9	M+H	1.3	A
29	0.001	542.2	M+H	1.64	A
29.1	0.002	540.2	M+H	1.6	A
29.2	0.001	542.2	M+H	1.13	B
29.3	0.006	540.3	M+H	1.07	B
29.4	0.003	544.0	M+H	1.06	A

ES 2 605 039 T3

Ejemplo o Ejemplo de Ref. #	Polimerasa NS5B IC ₅₀ μM	Masa observada	Ión	Tiempo de retención	Método LC
29.5	0.002	467.2	M+H	1.12	B
29.6	0.002	481.2	M+H	1.18	B
29.7	0.002	584.1	M+H	1.56	A
29.8	0.002	526.0	M+H	1.49	A
29.9	0.002	528.0	M+H	1.59	A
29.91	0.002	554.0	M+H	1.71	A
29.92	0.002	509.9	M+H	1.39	A
29.93	0.003	524.0	M+H	1.41	A
29.94	0.003	598.1	M+H	1.60	A
29.95	0.003	584.1	M+H	1.53	A
29.96	0.005	541.9	M+H	0.97	A
29.97	0.003	440.0	M+H	1.36	A
29.98	0.017	454.0	M+H	1.41	A
29.99	0.014	467.9	M+H	1.50	A
29.991	0.004	542.0	M+H	1.11	A
29.992	0.007	556.0	M+H	1.21	A
29.993	0.002	570.0	M+H	1.22	A
29.994	0.006	497.9	M+H	1.23	A
29.995	0.013	515.9	M+H	1.09	A
29.996	0.007	528.9	M+H	1.10	A
29.997	0.002	535.8	M+H	1.45	A
29.998	0.003	549.8	M+H	1.64	A
29.999	0.004	521.8	M+H	1.55	A
29.9991	0.003	558.1	M+H	0.77	B
29.9992	0.004	544.1	M+H	1.34	A
29.9993	0.002	540.1	M+H	1.59	A
29.9994	0.002	514.1	M+H	1.35	A
29.9995	0.002	528.1	M+H	1.43	A

ES 2 605 039 T3

Ejemplo o Ejemplo de Ref. #	Polimerasa NS5B IC ₅₀ μM	Masa observada	Ión	Tiempo de retención	Método LC
29.9996	0.117	669.1	M+H	1.20	A
29.9997	0.015	525.9	M+H	1.47	A
29.9998	0.005	553.0	M+H	1.38	A
29.9999	0.002	539.0	M+H	0.98	A
29.99991	0.129	569.0	M+H	0.92	A
29.99992	0.002	611.1	M+H	0.95	A
29.99993	0.003	583.1	M+H	0.93	A
29.99994	0.007	551.8	M+H	1.43	A
29.99995	0.032	600.0	M+H	0.93	A
29.99996	0.037	514.0	M+H	0.96	A
29.99997	0.004	661.3	M+H	1.73	A
29.99998	0.002	661.3	M+H	1.58	A
29.99999	0.021	585.0	M+H	1.00	A
29.999991	0.020	599.2	M+H	0.92	A
29.999992	0.007	653.2	M+H	1.10	A
29.999993	0.022	597.1	M+H	1.49	A
29.999994	0.003	544.0	M+H	0.96	A
29.999995	0.003	539.0	M+H	0.96	A
29.999996	0.012	588.0	M+H	1.07	A
29.999997	0.048	503.9	M+H	0.89	A
29.999998	0.004	514.0	M+H	1.00	A
29.999999	0.002	532.0	M+H	1.30	A
30	0.062	432.3	M+H	1.23	A
31	0.035	448.1	M+H	1.28	A
32	0.651	448.1	M+H	1.33	A
33	0.170	448.0	M+H	1.22	A
34	0.009	448.0	M+H	1.24	A
35	6.028	564.0	M+H	1.74	A

ES 2 605 039 T3

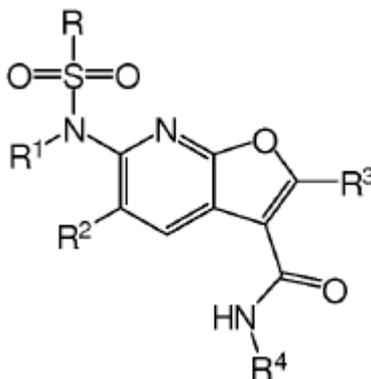
Ejemplo o Ejemplo de Ref. #	Polimerasa NS5B IC ₅₀ μM	Masa observada	Ión	Tiempo de retención	Método LC
36	0.050	432.0	M+H	1.45	A
36.1	0.046	432.1	M+H	1.39	A
36.2	0.035	434.0	M+H	1.34	A
36.3	0.070	446.3	M+H	1.52	A
36.4	0.005	446.3	M+H	1.56	A
36.5	0.474	553.3	M+H	1.36	A
36.6	0.231	418.1	M+H	1.24	A
37	0.048	460.1	M+H	1.13	A
38	0.509	476.3	M+H	1.34	A
39	0.161	418.0	M+H	1.41	A
40		525.2	M+H	1.36	A
41	0.003	544.0	M+H	1.14	A
41.1	0.002	558.0	M+H	1.23	A
42	0.002	586.2	M+H	1.52	A
42.1	0.003	572.1	M+H	1.45	A
43	0.002	572.1	M+H	1.47	A
43.1	0.002	558.1	M+H	1.52	A
44	0.020	543.6	M+H	1.09	A
44.1	0.005	540.0	M+H	1.44	A
45	0.008	548	M+H	1.01	A
46	0.003	592.7	M+H	1.27	A
46.1	0.003	556.1	M+H	1.28	A
47	0.002	514.1	M+H	1.37	A
47.1	0.668	647.3	M+H	1.64	A
47.2	0.058	647.3	M+H	1.65	A
47.3	0.003	514.1	M+H	1.36	A
47.4	0.003	572.2	M+H	1.36	A
47.5	0.003	558.2	M+H	1.32	A

ES 2 605 039 T3

Ejemplo o Ejemplo de Ref. #	Polimerasa NS5B IC ₅₀ μ M	Masa observada	Ión	Tiempo de retención	Método LC
47.6	0.005	691.3	M+H	1.55	A
47.7	0.002	544.1	M+H	1.50	A
47.71	0.026	789.3	M+H	1.72	A
47.72	0.006	703.3	M+H	1.69	A
48	0.008	584.0	M+H	1.05	A
49	0.002	624.0	M+H	0.92	A
49.1	0.006	804.4	M+H	1.26	A
50	0.003	558.1	M+H	1/33	A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



o una sal del mismo, en el que

5 R es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, o fenilo;

R¹ es alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ o alcoxi C₁-C₈alquilo C₁-C₁₂, cada uno de los cuales se sustituye con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, CO₂H, C(O)N(R^{1D})₂, N(R^{1A})S(O)₂R^{1B}, N(R^{1A})C(O)R^{1B}, S(O)₂R^{1C}, S(O)R^{1C}, N(R^{1A})S(O)₂N(R^{1D})₂, N(R^{1A})C(O)N(R^{1D})₂, OC(O)N(R^{1D})₂, N(R^{1A})C(O)₂R^{1B}, C(O)R^{1B}, P(O)(R^{1E})₂, C(O)R^{1F}, amino, mono- y di-alquilamino C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, fenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, y heterociclo, cuyo heterociclo es saturado o parcialmente insaturado, tiene uno o dos anillos y 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O o S, y en el que cada fenilo, fenoxi, heteroarilo y heteroariloxi es no sustituido o sustituido con uno a cuatro grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₄, CO₂H, C(O)alquilo C₁-C₄, C(O)₂alquilo C₁-C₄ y halógeno, y en el que los sustituyentes heterociclo y cicloalquilo son no sustituidos o sustituidos con uno a cuatro grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₄, CO₂H, C(O)alquilo C₁-C₄, C(O)₂alquilo C₁-C₄, oxo y halógeno;

R^{1A} se selecciona independientemente en cada ocurrencia del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y alquenilo C₂-C₆;

20 R^{1B} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de alquilo C₁-C₆, CF₃ o fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₄, halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄, en el que R^{1A} y R^{1B} se pueden tomar juntos para formar un ciclo;

25 R^{1C} se selecciona independientemente en cada ocurrencia del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, mono- y di-alquilamino C₁-C₄, o fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con 1 o 2 alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, ciano, halógeno, morfolino, piperidino, piperazino, y pirrolidino en el que cada residuo de morfolino, piperidino, piperazino y pirrolidino es no sustituido o sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxilo, o halógeno;

R^{1D} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno o alquilo C₁-C₆, en el que cada alquilo se sustituye con 0, 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, fenilo, CO₂H o C(O)₂alquilo C₁-C₄; o

30 N(R^{1D})₂, tomado en combinación, forma un heterociclo de cinco o seis miembros que tiene 0, 1, o 2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados de N o O y que es no sustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₄, berizilo, oxo o hidroxilo;

R^{1E} se selecciona independientemente en cada ocurrencia del grupo que consiste de hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y bencilo en el que por lo menos una ocurrencia de R^{1E} no es alquilo C₁-C₄;

35 R^{1F} se selecciona en cada ocurrencia del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con OP(O)(R^{1E})₂; R² es halógeno, o

5 R^2 es hidrógeno, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_{10} , alcanilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , o alquino C_2-C_{10} cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halógeno, ciano, $C(O)NH_2$, $C(O)N(H)SO_2R^{2C}$, $S(O)_2R^{2C}$, CO_2H , $C(O)_2$ alquilo C_1-C_6 , $C(O)$ heterociclo, cuyo heterociclo es un azaciclo saturado que tiene 5 o 6 átomos del anillo y 0 o 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de N, O o S, cuyo heterociclo es no sustituido o sustituido con $C(O)_2$ alquilo C_1-C_6 o $C(O)NH_2$; o

10 R^1 y R^2 , tomados en combinación, forman un anillo heterocíclico que tiene entre 6 y 12 átomos del anillo, 0, 1, o 2 heteroátomos adicionales en el anillo que se seleccionan independientemente de N, O o S, y cuyo heterociclo se sustituye adicionalmente con 0, 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, oxo, $OC(O)N(R^{2D})_2$, $C(O)N(R^{2D})_2$, alquilo C_1-C_6 , $=CH_2$, $C(O)_2H$, $C(O)_2$ alquilo C_1-C_6 , $C(O)R^{2B}$, $N(R^{2A})C(O)R^{2B}$, $N(R^{2A})S(O)_2R^{2B}$, $S(O)_2R^{2C}$ y $S(O)R^{2C}$;

R^{2A} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de alquilo C_1-C_6 y fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con metilo, metoxi, fluoro, o cloro;

15 R^{2B} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de alquilo C_1-C_6 o fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_4 , halógeno, alcoxi C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 o haloalcoxi C_1-C_4 , en el que R^{2A} y R^{2B} se pueden tomar juntos para formar un ciclo;

20 R^{2C} se selecciona independientemente en cada ocurrencia del grupo que consiste de alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido con CO_2H , haloalquilo C_1-C_4 , mono- y di-alquilamino C_1-C_4 , o fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con 1 o 2 alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , ciano, halógeno, morfolino, piperidino, piperazino, y pirrolidino en el que cada residuo de morfolino, piperidino, piperazino y pirrolidino es no sustituido o sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , hidroxilo, o halógeno;

25 NR^{2D} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 o $N(R^{2D})_2$, tomado en combinación, forma un heterociclo de cinco o seis miembros que tiene 0, 1, o 2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados de N o O y que es no sustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_4 , oxo o hidroxilo;

30 R^3 es fenilo o piridilo, que se sustituye con 0, 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_1-C_6 , halógeno, alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , y haloalcoxi C_1-C_6 , y el fenilo o piridilo se sustituye adicionalmente con 0 o 1 grupos seleccionados de cicloalquilo C_3-C_6 , bencilo, fenoxi, piridiloxi, fenilamino, y piridilamino, en el que cada bencilo, fenoxi, piridiloxi, fenilamino y piridilamino es para en el punto de adhesión del grupo R^3 para el anillo furilo y cada bencilo, fenoxi, piridiloxi, fenilamino y piridilamino es no sustituido o sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , ciano, fluoro, o cloro; y

R^4 es H o alquilo C_1-C_4 .

35 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula I, o una sal del mismo, en el que

R^1 es alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} o alcoxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 , cada uno de los cuales se sustituye con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno,

40 ciano, CO_2H , $C(O)N(R^{1D})_2$, $C(O)_2$ alquilo C_1-C_6 , $N(R^{1A})S(O)_2R^{1B}$, $N(R^{1A})C(O)R^{1B}$, $S(O)_2R^{1C}$, $S(O)R^{1C}$, $N(R^{1A})S(O)_2N(R^{1D})_2$, $N(R^{1A})C(O)N(R^{1D})_2$, $OC(O)N(R^{1D})_2$, $N(R^{1A})C(O)_2R^{1B}$, $C(O)R^{1B}$, amino, mono- y di- alquilamino C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo, fenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, y heterociclo, cuyo heterociclo es saturado o parcialmente insaturado, tiene uno o dos anillos y 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O o S, y en el que cada fenilo, fenoxi, heteroarilo, heteroariloxi y heterociclo es no sustituido o sustituido con uno a cuatro grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_1-C_4 , CO_2H , $C(O)_2$ alquilo C_1-C_4 y halógeno, y en el que el sustituyente cicloalquilo opcionalmente se sustituye con un sustituyente CO_2H ;

45 R^{1D} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 o $N(R^{1D})_2$, tomado en combinación, forma un heterociclo de cinco o seis miembros que tiene 0, 1, o 2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados de N o O y que es no sustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_4 , oxo o hidroxilo;

R^2 es halógeno, o

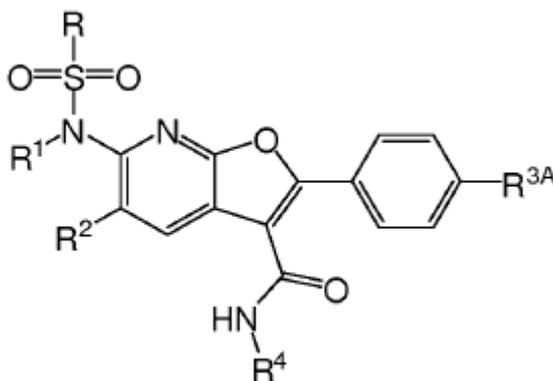
50 R^2 es hidrógeno, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_{10} , alcanilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , o alquino C_2-C_{10} cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que

- consiste de hidroxilo, halógeno, ciano, C(O)NH₂, C(O)N(H)SO₂R^{2C}, S(O)₂R^{2C}, CO₂H, C(O)₂alquilo C₁-C₆, C(O)heterociclo, cuyo heterociclo es un azaciclo saturado que tiene 5 o 6 átomos del anillo y 0 o 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de N, O o S, cuyo heterociclo es no sustituido o sustituido con C(O)₂alquilo C₁-C₆ o C(O)NH₂; o
- 5 R¹ y R², tomados en combinación, forman un anillo heterocíclico que tiene entre 6 y 12 átomos del anillo, 0, 1, o 2 heteroátomos adicionales en el anillo que se seleccionan independientemente de N, O o S, y cuyo heterociclo se sustituye adicionalmente con 0, 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, oxo, OC(O)N(R^{2D})₂, C(O)N(R^{2D})₂, alquilo C₁-C₆, =CH₂, C(O)₂H, C(O)₂alquilo C₁-C₆, C(O)R^{2B}, N(R^{2A})C(O)R^{2B}, N(R^{2A})S(O)₂R^{2B}, S(O)₂R^{2C} y S(O)R^{2C}.
- 10 3. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una sal del mismo, en el que R es metilo, CF₃ o etilo.
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, o 3, o una sal del mismo, en el que R¹ es alquilo C₁-C₁₀ sustituido con 1 o 2 sustituyentes.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal del mismo, en el que
- 15 R¹ es alquilo C₁-C₆ que se sustituye con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, CO₂H, C(O)₂alquilo C₁-C₆, N(R^{1A})S(O)₂R^{1B}, y S(O)₂R^{1C}; R^{1B} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de alquilo C₁-C₆ o fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₄, halógeno, o alcoxi C₁-C₄; en el que R^{1A} y R^{1B} se pueden tomar juntos para formar un ciclo; y
- 20 R^{1C} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de alquilo C₁-C₆ y fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con metilo, metoxi, fluoro, o cloro.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal del mismo, en el que R² es ciclopropilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, o
- R² es alquilo C₂-C₁₀ sustituido con CO₂H, ciclopropilo sustituido con CO₂H, S(O)₂alquilo C₁-C₄ o S,S-dioxo-tetrahidrotienilo; o
- 25 R² es alquilo C₂-C₁₀ sustituido con C(O)-pirrolidinilo opcionalmente sustituido con C(O)₂alquilo C₁-C₄; o
- R² es alquilo C₂-C₁₀ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal del mismo, en el que R³ es fenilo sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de fluoro, cloro, metilo, o etilo o fenilo es para-sustituido con ciclopropilo, bencilo o fenoxi.
- 30 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal del mismo, en el que
- R es metilo, CF₃ o etilo;
- R¹ es alquilo C₁-C₆ que se sustituye con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, CO₂H, C(O)₂alquilo C₁-C₆, N(R^{1A})S(O)₂R^{1B}, S(O)₂R^{1C};
- R^{1A} se selecciona independientemente en cada ocurrencia del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C₁-C₆;
- 35 R^{1B} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de alquilo C₁-C₆ o fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₄, halógeno, o alcoxi C₁-C₄;
- R^{1C} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de alquilo C₁-C₆ y fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con metilo, metoxi, fluoro, o cloro;
- R² es ciclopropilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, o
- 40 R² es alquilo C₂-C₁₀ sustituido con S(O)₂alquilo C₁-C₄, C(O)-pirrolidinilo opcionalmente sustituido con C(O)₂alquilo C₁-C₄, o alquilo C₂-C₁₀ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; y
- R³ es fenilo sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de fluoro, cloro, metilo, o fenoxi.

9. El compuesto de la reivindicación 1, o 2 en el que

R^1 y R^2 , tomados en combinación forman un anillo heterocíclico que tiene entre 6 y 12 átomos del anillo, 0 o 1 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados de N y O, y cuyo heterociclo se sustituye adicionalmente con 0, 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, metilo, $=CH_2$ y $C(O)_2$ alquilo C_1-C_4 .

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, representado por la fórmula:



R es metilo, CF_3 o etilo;

R^1 es alquilo C_1-C_6 que se sustituye con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, CO_2H , $C(O)_2$ alquilo C_1-C_6 , $N(R^{1A})S(O)_2R^{1B}$, $S(O)_2R^{1C}$;

R^{1A} se selecciona independientemente en cada ocurrencia del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C_1-C_8 ;

R^{1B} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de alquilo C_1-C_6 o fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_4 , halógeno, o alcoxi C_1-C_4 ;

R^{1C} se selecciona independientemente en cada ocurrencia de alquilo C_1-C_6 y fenilo, cuyo fenilo es no sustituido o sustituido con metilo, metoxi, fluoro, o cloro;

R^2 es ciclopropilo, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , o

R^2 es alquilo C_2-C_{10} sustituido con $S(O)_2$ alquilo C_1-C_4 , $C(O)$ -pirrolidinilo opcionalmente sustituido con $C(O)_2$ alquilo C_1-C_4 , o alquilo C_2-C_{10} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; o

R^1 y R^2 , tomados en combinación, forman un anillo heterocíclico que tiene entre 6 y 12 átomos del anillo, 0 o 1 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados de N y O, y cuyo heterociclo se sustituye adicionalmente con 0, 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, metilo, $=CH_2$ y $C(O)_2$ alquilo C_1-C_4 ; R^{3A} es fluoro, cloro, metilo, o fenoxi; y

R^4 es metilo o etilo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de

- 25 2-(4-fluorofenil)-N,5-dimetil-8-(metilsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydrofuro[2,3-b][1,8]naftiridina-3-carboxamida;
 ácido 5-(N-(2-(4-fluorofenil)-5-yodo-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico;
 6-(N-(3-cianopropil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
 ácido 4-(N-(2-(4-fluorofenil)-5-yodo-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butanoico;
 5-(N-(2-(4-fluorofenil)-5-yodo-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoato de metilo;
- 30 2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(N-(2-morfolinoetil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;

- 6-(N-(4-aminobutil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(N-(4-(metilsulfonamido)-4-oxobutil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5 metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-9-metanosulfonil-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diazaciclohepta[f]indeno-3-carboxílico;
- 2-(4-fluorofenil)-5-yodo-6-(N-(2-metoxifenetil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 4-(N-(2-(4-fluorofenil)-5-yodo-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butanoato de metilo;
- 6-(N-(3-carbamoilbencil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 6-(N-(4-cianobutil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 10 2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(N-(3-(2-oxoimidazolidin-1-il)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-yodo-N-metil-6-(N-metilmetsulfonamido)-2-(piridin-2-il)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 3-((N-(2-(4-fluorofenil)-5-yodo-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)metil) piperidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 15 5-(N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoato de metilo;
- 4-(N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butanoato de metilo;
- Ácido 5-(N-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-5-vinilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico;
- 4-(N-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-5-vinilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butanoato de metilo;
- 5-(N-(2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)-5-vinilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoato de metilo;
- 20 Ácido 5-(N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico;
- metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-6-hidroxi-9-metanosulfonil-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diazaciclohepta[f]indeno-3-carboxílico;
- metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-5-hidroxi-9-metanosulfonil-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diazaciclohepta[f]indeno-3-carboxílico;
- 25 metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-10-metanosulfonil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1-oxa-10,11-diaza-cicloocta[f]indeno-3-carboxílico;
- metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-9-metanosulfonil-5-metileno-5,7,8,9-tetrahidro-1,6-dioxa-9,10-diazaciclohepta[f]indeno-3-carboxílico;
- 30 metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-9-metanosulfonil-5-metil-5,7,8,9-tetrahidro-1,6-dioxa-9,10-diazaciclohepta[f]indeno-3-carboxílico;
- metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-9-metanosulfonil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diaza-ciclohepta[f]indeno-3-carboxílico;
- metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-10-metanosulfonil-5-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1-oxa-10,11-diazacicloocta[f]indeno-3-carboxílico;
- 35 metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-11-metanosulfonil-6,7,8,9,10,11-hexahidro-5H-1-oxa-11,12-diazaciclona[f]indeno-3-carboxílico;
- 5-(N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2,2-dimetilpentanoato de isobutilo;

- ácido 5-(N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2,2-dimetilpentanoico;
- metilamida de ácido 6-[[3-(1,1-Dioxo-isotiazolidin-2-il)-propil]-metanosulfonil-amino]-5-etil-2-(4-fluoro-fenil)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- 5 metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-9,13-bis-metanosulfonil-6,7,8,9,10,11,12,13-octahidro-5H-1-oxa-9,13,14-triazacicloundeca[f]indeno-3-carboxílico;
- 6-(N-(3-(2-cianofenoxi)propil)metilsulfonamido)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- (S)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-metilpropil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 10 (R)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-metilpropil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(3-metoxifenetil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(2-(2-metoxifenoxi)etil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(3-(2-metoxifenoxi)propil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-morfolinopropil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 15 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 6-(N-(2-(2-cianofenoxi)etil)metilsulfonamido)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 6-(N-(4-(2-cianofenoxi)butil)metilsulfonamido)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(fenilsulfonil)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 20 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(morfolinosulfonil)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 6-(N-(3-cianobencil)metilsulfonamido)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 6-(N-(3-cianopropil)metilsulfonamido)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(N-(3-(2-nitrofenilsulfonamido)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 25 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(metilsulfonil)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(N-metilmetilsulfonamido)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(metilsulfonamido)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 6-(N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 30 5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(4-metoxifenetil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 4-(2-(N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)etil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 35 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(2-(piridin-4-il)etil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;

- 4-((N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)metil) piperidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 4-(2-(N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido) etil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 5 4-(3-(N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil) piperazina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(2-(4-metiltiazol-5-il)etil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(4-(2-metoxifenoxi)butil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 6-(N-(3,4-dimetoxifenetil)metilsulfonamido)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 10 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(2-tiomorfolinoetil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 6-(N-(2-(2-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)etoxi)etil)metilsulfonamido)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 2-(2-(N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido) etoxi)benzoato de metilo;
- 3-(2-(N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido) etoxi)benzoato de metilo;
- 15 4-(2-(N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido) etoxi)benzoato de metilo;
- 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(2-(quinolin-7-iloxi)etil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- (R)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(2-(7-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano-3-il)etil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 20 6-(N-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-7,10-bis-metanosulfonil-5-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1-oxa-7,10,11-triazacicloocta[f]indeno-3-carboxílico;
- metilamida de ácido 6-([3-(1,1-Dioxo-1,3-dihidro-benzo[d]isotiazol-2-il)-propil]-metanosulfonil-amino)-5-etil-2-(4-fluoro-fenil)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- 25 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(fenilsulfonamido)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- metilamida de ácido 6-([3-(1,1 -Dioxo-[1,2]tiazinan-2-il)-propil]-metanosulfonil-aminol-5-etil-2-(4-fluoro-fenil)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- 2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(N-(2-(N-metilmetilsulfonamido)etil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 30 metilamida de ácido 6-([2-(1,1 -Dioxo-1,3-dihidrobencod]isotiazol-2-il)-etil]-metanosulfonil-amino)-5-etil-2-(4-fluoro-fenil)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(2-(N-metilfenilsulfonamido)etil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 35 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(4-(metilsulfonil)butil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(4-(fenilsulfonil)butil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;

- 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(N-metilfenilsulfonamido)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(3-(isopropilsulfonil)propil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(4-(isopropilsulfonil)butil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5 metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-11-metanosulfonil-5-metil-6,7,8,9,10,11-hexahidro-5H-1-oxa-11,12-diaza-ciclonona[f]indeno-3-carboxílico;
- metilamida de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-6-hidroxi-11-metanosulfonil-5-metil-6,7,8,9,10,11-hexahidro-5H-1-oxa-11,12-diaza-ciclonona[f]indeno-3-carboxílico;
- 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(5-oxohexil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 10 6-(N-(3-(tert-butilsulfonil)propil)metilsulfonamido)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(N-metilacetamido)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(N-metilbenzamido)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(4-oxopentil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 6-(N-(4-(dimetilamino)-4-oxobutil)metilsulfonamido)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 15 metilamida de ácido 6-[[3-(1,1-Dioxo-tetrahidro-1λambdatiofen-2-il)-propil]-metanosulfonil-amino]-5-etil-2-(4-fluorofenil)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- 6-(N-(5-(dimetilamino)-5-oxopentil)metilsulfonamido)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- (S)-6-(N-(2-(benciloxi)but-3-enil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metil-5-(prop-1-en-2-il)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 20 5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(4-(2-hidroxi-5-oxociclopent-1-enil)butil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-etil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(3-(2-hidroxi-5-oxociclopent-1-enil)propil)metilsulfonamido)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(metilsulfinil)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 25 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(trifluorometilsulfonil)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(4-(trifluorometilsulfonil)butil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- Ácido (S)-1-(4-(N-(5-etil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butil)pirrolidina-2-carboxílico;
- 6-(N-(3-cloropropil)metilsulfonamido)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 30 metilamida de ácido 6-[[3-(1,1-Dioxo-tetrahidrotiofen-2-il)-propil]-metanosulfonil-amino]-2-(4-fluoro-fenil)-5-yodofuro[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- metilamida de ácido 5-Ciclopropil-6-[[3-(1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-2-il)-propil]-metanosulfonil-amino]-2-(4-fluoro-fenil)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- metilamida de ácido (5S,7S)-2-(4-Fluoro-fenil)-7-hidroxi-9-metanosulfonil-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diaza-ciclohepta[f]indeno-3-carboxílico;
- 35 metilamida de ácido (5R,7S)-2-(4-Fluoro-fenil)-7-hidroxi-9-metanosulfonil-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-9,10-diaza-ciclohepta[f]indeno-3-carboxílico;

- metilamida de ácido 5-Ciclopropil-6-[[3-(1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-2-il)-propil]-metanosulfonyl-amino]-2-(4-fluoro-fenil)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- metilamida de ácido 5-Ciclopropil-6-[[3-(1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-2-il)-propil]-metanosulfonyl-amino]-2-(4-fluoro-fenil)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- 5 metilamida de ácido 6-[[3-(1,1-Dioxo-tetrahidro-1λdatiofen-2-il)-propil]-metanosulfonyl-amino]-5-etil-2-(4-fluoro-fenil)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- metilamida de ácido 6-[[3-(1,1-Dioxo-tetrahidro-1λdatiofen-2-il)-propil]-metanosulfonyl-amino]-5-etil-2-(4-fluoro-fenil)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(metilsulfonyl)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 10 metilamida de ácido 5-Etil-2-(4-fluoro-fenil)-6-{metanosulfonyl-[3-(1,1,3-trioxo-tetrahidrotiofen-2-il)-propil]-amino}-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- 6-(N-(3-(ciclopropilsulfonyl)propil)metilsulfonamido)-5-etil-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-etil-6-(N-(3-(etilsulfonyl)propil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorofenil)-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 15 metilamida de ácido 2-(4-Cloro-fenil)-6-[[3-(1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-2-il)-propil]-metanosulfonyl-amino]-5-yodo-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- metilamida de ácido 6-[[3-(1,1-Dioxo-tetrahidrotiofen-2-il)-propil]-metanosulfonyl-amino]-5-yodo-2-p-tolil-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- 2-(4-clorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(N-(3-(metilsulfonyl)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 20 metilamida de ácido 5-Ciclopropil-6-[[3-((R)-1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-2-il)-propil]-metanosulfonyl-amino]-2-p-tolil-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- metilamida de ácido 2-(4-Cloro-fenil)-5-ciclopropil-6-[[3-((R)-1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-2-il)-propil]-metanosulfonyl-amino]-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- 5-ciclopropil-2-(4-ciclopropilfenil)-N-metil-6-(N-(3-(metilsulfonyl)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 25 2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(N-(3-(metilsulfonyl)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico;
- 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoato de metilo;
- 5-ciclopropil-N-metil-6-(N-(3-(metilsulfonyl)propil)metilsulfonamido)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 30 metilamida de ácido 5-Ciclopropil-2-(4-ciclopropil-fenil)-6-[[3-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-2-il)-propil]-metanosulfonyl-amino]-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- 2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-N-metil-6-(N-(3-(metilsulfonyl)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-yodo-N-metil-6-(N-(3-(metilsulfonyl)propil)metilsulfonamido)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 2-(4-clorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(N-(4-(metilsulfonyl)butil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-yodo-N-metil-6-(N-(4-(metilsulfonyl)butil)metilsulfonamido)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 35 2-(4-fluorofenil)-5-yodo-N-metil-6-(N-(4-(metilsulfonyl)butil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-metil-6-(N-(4-(metilsulfonyl)butil)metilsulfonamido)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(4-(metilsulfonyl)butil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida;

- 2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-N-metil-6-(N-(4-(metilsulfonyl)butil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3- carboxamida;
- ácido 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico;
- 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoato de metilo;
- 5 5-ciclopropil-2-(4-ciclopropilfenil)-N-metil-6-(N-(4-(metilsulfonyl)butil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina- 3-carboxamida;
- metilamida de ácido 5-Ciclopropil-6-([2-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-etil]-metanosulfonyl-amino)-2-(4-fluoro-fenil)-furo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- ácido 4-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butanoico;
- ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-(4-fenoxifenil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico;
- 10 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)- 2,2-dimetilpentanoato de isobutilo;
- ácido 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2,2-dimetilpentanoico;
- 15 metilamid de ácido 5-Ciclopropil-6-([2-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-etil]-metanosulfonyl-amino)-2-p-tolil-furo[2,3-b]piridina- 3-carboxílica;
- ácido 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido) pentanoico;
- ácido 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-(2-fluorofenoxi)fenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido) pentanoico;
- 20 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(5-(metilsulfonyl)pentil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina- 3-carboxamida;
- Ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-(4-fenoxifenil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2,2-dimetilpentanoico;
- Ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2,2-dimetilpentanoico;
- Ácido 5-(N-(2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico;
- 25 5-(N-(2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoato de etilo;
- 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(3-(metilsulfonyl)butil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina-3- carboxamida;
- Ácido 5-(N-(2-(4-bencilfenil)-5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico;
- Ácido 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-ciclopropilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico;
- ácido 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico;
- 30 ácido 6-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)hexanoico;
- ácido 1-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil)ciclopentanocarboxílico;
- ácido (1 R,2S)-2-(2-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)etil)ciclopropanocarboxílico;
- 35 ácido (1S,2R)-2-(2-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)etil)ciclopropanocarboxílico;

- ácido 5-(N-(2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2,2-dimetilpentanoico;
- ácido 4-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil)tetrahidro- 2H-
piran-4-carboxílico;
- 5 ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-fenilpentanoico;
- 5-ciclopropil-2-(4-metoxifenil)-N-metil-6-(N-(3-(metilsulfonil)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina- 3-
carboxamida;
- Ácido 6-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2,2-dimetilhexanoico;
- Ácido 2-(2-(N-(5-yodo-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)etil)ciclopentanocarboxílico;
- 10 Ácido 2-(3-(N-(5-yodo-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-
il)metilsulfonamido)propil)ciclopentanocarboxílico;
- Ácido 2-(2-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-
il)metilsulfonamido)etil)ciclopentanocarboxílico;
- 6-(N-(3-cianopropil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 15 6-(N-(4-cianobutil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- ácido 2-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-
il)metilsulfonamido)propil)ciclopentanocarboxílico;
- ácido 1-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-
il)metilsulfonamido)propil)ciclopropanocarboxílico;
- 20 ácido 6-(N-(5-ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)hexanoico;
- ácido 1-(3-(N-(5-ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-
il)metilsulfonamido)propil)ciclobutanocarboxílico;
- ácido 4-(3-(N-(5-ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil)tetrahidro-
2H-piran-4-carboxílico;
- 25 6-(N-(3-(2H-tetrazol-5-il)propil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 6-(N-(4-(2H-tetrazol-5-il)butil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- Ácido 4-(4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butil)tetrahidro- 2H-
piran-4-carboxílico;
- 30 Ácido 4-(4-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butil)tetrahidro- 2H-
piran-4-carboxílico;
- Ácido 2-(2-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)etil)benzoico;
- Ácido 3-(2-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)etoxi)-2,2-
dimetilpropanoico;
- 35 Ácido 3-(2-(N-(5-ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)etoxi)- 2,2-
dimetilpropanoico;
- Ácido 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-(metoximetil)- 2-
metilpentanoico;
- Ácido 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-(2-metoxietil)- 2-
metilpentanoico;

- Ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-(metoximetil)-2-metilpentanoico;
- Ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-(2-metoxietil)-2-metilpentanoico;
- 5 Ácido 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metoxi-2-metilpentanoico;
- Ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metoxi-2-metilpentanoico;
- 10 Ácido 1-(3-(N-(5-ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil)ciclopropanocarboxílico;
- ácido 6-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-(metilsulfonil) hexanoico;
- ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metilpentanoico;
- ácido 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metilpentanoico;
- ácido (S)-5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metilpentanoico;
- 15 ácido (R)-5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metilpentanoico;
- ácido (S)-6-(N-(5-ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-(metoximetil) hexanoico;
- ácido (R)-6-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-(metoximetil) hexanoico;
- 20 5-ciclopropil-6-(N-((R)-6-((S)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-ilamino)-5-(metoximetil)-6-oxohexil)metilsulfonamido)-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 2-((R)-5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metilpentanamido)-2-fenilacetato de (S)-metilo;
- 25 2-((R)-5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metilpentanamido)-2-fenilacetato de (R)-metilo;
- 5-ciclopropil-6-(N-((R)-5-((R)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-ilamino)-4-metil-5-oxopentil)metilsulfonamido)-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-ciclopropil-6-(N-((S)-5-((R)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-ilamino)-4-metil-5-oxopentil)metilsulfonamido)-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 30 6-(N-((R)-5-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-4-(metoximetil)-5-oxopentil)metilsulfonamido)-5-yodo-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 6-(N-((R)-5-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-4-(metoximetil)-5-oxopentil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 35 ácido (R)-5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-(metoximetil) pentanoico;
- 4-(N-(2-(4-etilfenil)-5-yodo-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butil(metil) fosfinato de etilo;
- 5-(N-(2-(4-etilfenil)-5-yodo-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentil(metil) fosfinato de etilo;
- 2-(4-etilfenil)-6-(N-(5-hidroxipentil)metilsulfonamido)-5-yodo-N-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 5-(N-(5-yodo-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentil(metil)fosfinato de etilo;

- 4-(N-(5-yodo-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butil(metil)fosfinato de etilo;
- Ácido 5-(N-(2-(4-etilfenil)-5-yodo-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentil(metil)fosfínico;
- Ácido 5-(N-(5-yodo-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentil(metil)fosfínico;
- Ácido 4-(N-(5-yodo-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butil(metil)fosfínico;
- 5 6-(N-(4-bromobutil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 6-(N-(5-bromopentil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 6-(N-(3-bromopropil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil(metil) fosfinato de etilo;
- 4-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butil(metil) fosfinato de etilo;
- 10 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentil(metil) fosfinato de etilo;
- 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metilpentanoato de (S)-(bis(benciloxi)fosforiloxi)metilo;
- Ácido 3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil(metil)fosfínico;
- Ácido 4-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)butil(metil)fosfínico;
- 15 Ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentil(metil)fosfínico;
- 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)- 2-metilpentanoato de (S)-fosfonooximetilo;
- 5-ciclopropil-N-metil-2-p-tolil-6-(N-(3-(trifluorometilsulfonamido)propil)metilsulfonamido)furo[2,3-b]piridina- 3-carboxamida;
- 20 Ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-3-(dimetilamino)pentanoico;
- ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil)piperidina-4-carboxílico;
- 25 ácido 3-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil)oxetano-3-carboxílico;
- ácido 2-(4-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil)tetrahydro- 2H-piran-4-il)acético;
- ácido 7-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)heptanoico;
- ácido 5-(N-(5-(2-hidroxietil)-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico;
- 30 ácido 4-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil)piperidina-4-carboxílico;
- 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metilenopentanoato de metilo;
- 5-ciclopropil-N-metil-6-(N-(5-oxotetrahidrofurano-2-il)metil)metilsulfonamido)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina- 3-carboxamida;
- 35 Ácido 5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-4-hidroxipentanoico;
- Ácido 9-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)nonanoico;

- Ácido 8-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)octanoico;
- 4-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil)piperidina- 4-carboxilato de etilo;
- 5 Ácido 1-acetil-4-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil)piperidina-4-carboxílico;
- Ácido 4-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil)-1-metilpiperidina-4-carboxílico;
- Ácido 10-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)decanoico;
- ácido 2-(cianometil)-5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico;
- 10 ácido 6-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-3-metoxihexanoico;
- ácido 3-ciano-6-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)hexanoico;
- 6-(N-(2-(2-bromoetoxi)etil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 2-(cianometil)-5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido) pentanoato de metilo;
- 15 6-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)hex-2- enoato de (E)-etilo;
- Ácido 4-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propil)-1-pivaloilpiperidina- 4-carboxílico;
- Ácido 4-(2-(2-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)etoxi)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico;
- 20 Ácido 4-(2-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)etoxi)butanoico;
- 6-(N-(4-aminobutil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 6-(N-(5-aminopentil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- Ácido 4-(3-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)propilamino)butanoico;
- 5-ciclopropil-N-metil-6-(N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)metilsulfonamido)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- 25 6-(N-(3-aminopropil)metilsulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxamida;
- Ácido 5-(N-(5-ciclopropil-2-(2,4-dimetilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico;
- Ácido 4-(5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanamido)butanoico;
- Ácido 5-(N-(5-ciclopropil-2-(3,4-dimetilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico;
- 30 Ácido 5-(N-(5-ciclopropil-2-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-(metilcarbamoil)furo[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)pentanoico;
- Ácido (S)-4-(5-(N-(5-ciclopropil-3-(metilcarbamoil)-2-p-tolilfuro[2,3-b]piridin-6-il)metilsulfonamido)-2-metilpentanamido) butanoico, y sales de los mismos.
12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.
- 35 13. Una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y uno o más agentes antivirales terapéuticamente activos.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso como un medicamento.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso en el tratamiento de infección de HCV, cirrosis hepática, enfermedad hepática crónica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinaemia, linfoma de no Hodgkin, fibrosis hepática y una respuesta inmunitaria intracelular innata suprimida.