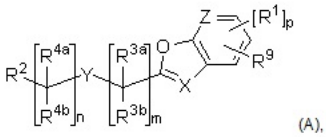
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	16 23721 0000 0000	2016-02-02 16:11:49	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 41
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	9127	$ 46254.0	
Pago #2	9128	$ 1917746.0	
Pago #3	9129	$ 608000	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



(A),

1	**Titulo de la Invención(200 caractares o espacios máximos)**			
COMPUESTOS DE BENZOFURANILO Y BENZOXAZOLILO SUSTITUÍDOS Y SUS USOS				
2	**Datos del Solicitante / Titular**			
	Nombre:	KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.	**Dirección Electrónica:**	rubiolawradicacion@gmail.com
	Dirección:	85 Wells Avenue, Newton, Massachusetts 02459, Estados Unidos de América	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - MASSACHUSETTS - NEWTON
	Identificación:			

☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT	
Número:	966194-		

3	**Solicitantes**		
	Apellidos - Nombres o Razón Social	**Tipo**	**Identificación**
1.	KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.	EE	966194

4	**Datos del Inventor**			
	Nombre:	Erkan BALOGLU	**Dirección Electrónica:**	rubiolawradicacion@gmail.com
	Dirección:	8 Benjamin Terrace, Stoneham, Massachusetts 02180, Estados Unidos de América	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - MASSACHUSETTS - STONEHAM
	Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE ☒ No Aplica **Número:** -			

5	**Inventor(es)**	
	Apellidos - Nombres	**Domicilio**
1.	BALOGLU Erkan	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2.	SHACHAM Sharon	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
3.	SENAPEDIS William	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
4.	MCCAULEY Dilara	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

5.	LANDESMAN Yosef	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
6.	GOLAN Gali	ISRAEL
7.	KALID Ori	ISRAEL
8.	SHECHTER Sharon	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

6	Datos Inventor(es)

	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	STONEHAM	8 Benjamin Terrace, Stoneham, Massachusetts 02180, Estados Unidos de América
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	NEWTON	145 Hagen Road, Newton, Massachusetts 02459, Estados Unidos de América
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	MILLIS	34 Timberline Road, Millis, Massachusetts 02054, Estados Unidos de América
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	ARLINGTON	49 Brantwood Road, Arlington, Massachusetts 02476, Estados Unidos de América
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	BROOKLINE	260 Tappan Street, Brookline, Massachusetts 02445, Estados Unidos de América
6.	ISRAEL	LATRUN	MESILAT ZION	192 Har Yeela Street, 99770 Mesilat Zion, Israel

7.	ISRAEL	KHEFA	PARDES KHANNA-KARKUR	Dror 30/2, 37025 Pardes Hanna, Israel
8.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	ESSEX	18 Ivy Lane, Andover, Massachusetts 01810, Estados Unidos de América

7	**Datos del Representante Legal / Apoderado**		
Nombre:	HUMBERTO RUBIO CAMACHO	**Dirección Electrónica:**	rubiolawradicacion@gmail.com
Dirección:	CARRERA 7 No 74-64 OFICINA 506	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.

Identificación:

☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA

☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT

☐ PASAPORTE

Número: 17192062-

Presentación de Poder

Año de Radicación	
Número de Radicación	

8	**Datos Solicitud: PCT / WO**		
Número Solicitud:	PCT/US2014/045479	**Fecha Solicitud:**	03/07/2014
Número Publicacion:	WO 2015/003166	**Fecha Publicacion:**	08/01/2015

9	**Declaraciones de prioridad**	☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	**Codigo del país**	**(31) No. Solicitud**	**(32) Fecha**
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/842,856	03/07/2013
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/879,070	17/09/2013

3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/904,843	15/11/2013
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/975,171	04/04/2014

10	**Reivindicaciones**		
Número reivindicaciones:	86	**Pago Reivindicaciones:**	Si

11 Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

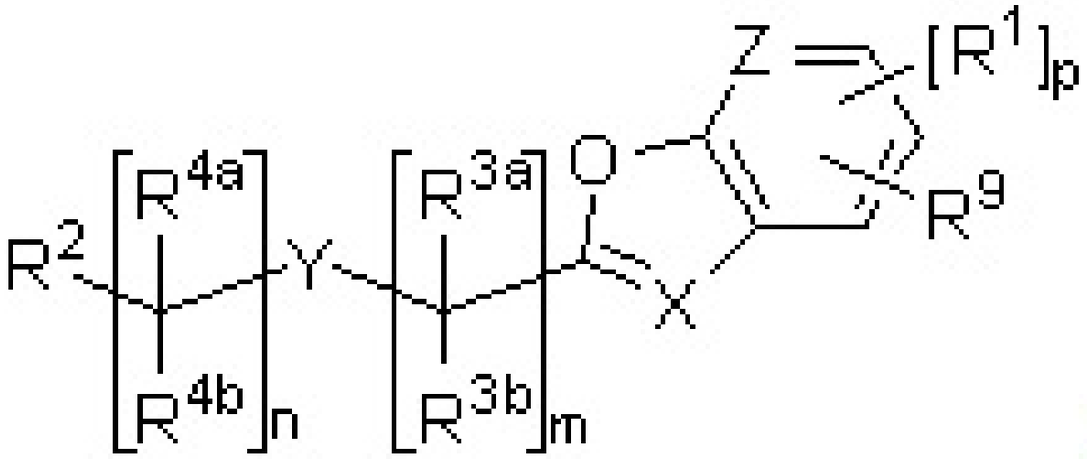
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolucón vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12 Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☒ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional
☐ Listado de secuencias
☒ Artes finales 12 x 12 cm
☒ Poderes, si fuere el caso
☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☒ Otros Anexos



(A).

CAPITULO DESCRIPTIVO
PCT/US2014/045479

ESTE ARCHIVO NO PUDO CARGARSE EN LA PLATAFORMA TENIENDO EN CUENTA SU TAMAÑO, POR LO TANTO FUE ENVIADO VIA CORREO ELECTRONICO A: c.movalle@sic.gov.co

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

ABELLEIRA, Susan, M.
Hamilton, Brook, Smith & Reynolds, P.C.
530 Virginia Rd
P.O. Box 9133
Concord, MA 01742-9133
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
02 July 2015 (02.07.2015)

Applicant's or agent's file reference
4823.1014004

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2014/045479

International filing date *(day/month/year)*
03 July 2014 (03.07.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
SENAPEDIS, William
364 Washington Street, Unit 6a
Brighton, MA 02135
United States of America

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
SENAPEDIS, William
34 Timberline Road
Millis, Massachusetts 02054
United States of America

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 70 80

Authorized officer
Brasier Jerome
e-mail pt03.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 03

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

ABELLEIRA, Susan, M.
Hamilton, Brook, Smith & Reynolds, P.C.
530 Virginia Rd
P.O. Box 9133
Concord, MA 01742-9133
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
02 July 2015 (02.07.2015)

Applicant's or agent's file reference
4823.1014004

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2014/045479

International filing date *(day/month/year)*
03 July 2014 (03.07.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
MCCAULEY, Dilara
85 Gore Street
Cambridge, MA 02141
United States of America

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
MCCAULEY, Dilara
49 Brantwood Road
Arlington, Massachusetts 02476
United States of America

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 70 80

Authorized officer
Brasier Jerome
e-mail pt03.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 03

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

ABELLEIRA, Susan, M.
Hamilton, Brook, Smith & Reynolds, P.C.
530 Virginia Rd
P.O. Box 9133
Concord, MA 01742-9133
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
02 July 2015 (02.07.2015)

Applicant's or agent's file reference
4823.1014004

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2014/045479

International filing date *(day/month/year)*
03 July 2014 (03.07.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.
2 Mercer Road
Natick, MA 01760
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.
85 Wells Avenue
Newton, Massachusetts 02459
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 70 80

Authorized officer
Brasier Jerome
e-mail pt03.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 03

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

ABELLEIRA, Susan, M.
Hamilton, Brook, Smith & Reynolds, P.C.
530 Virginia Rd
P.O. Box 9133
Concord, MA 01742-9133
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
02 July 2015 (02.07.2015)

Applicant's or agent's file reference
4823.1014004

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2014/045479

International filing date *(day/month/year)*
03 July 2014 (03.07.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
SHACHAM, Sharon
15 Bontempo Road
Newton, MA 02459
United States of America

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
SHACHAM, Sharon
145 Hagen Road
Newton, MA 02459
United States of America

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 70 80

Authorized officer
Brasier Jerome
e-mail pt03.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 03

ASSIGNMENT

The undersigned

1- Erkan BALOGLU
2- Sharon SHACHAM
3- William SENAPEDIS
4- Dilara MCCAULEY
5- Yosef LANDESMAN
6- Gali GOLAN
7- Ori KALID
8- Sharon SHECHTER

Domiciled in

1- **8 Benjamin Terrace, Stoneham, MA 02180, United States of America**
2- **145 Hagen Road, Newton, MA 02459, United States of America**
3- **34 Timberline Road, Millis, MA 02054, United States of America**
4- **49 Brantwood Road, Arlington, MA 02476, United States of America**
5- **260 Tappan Street, Brookline, MA 02445, United States of America**
6- **192 Har Yeela Street, 99770 Mesila Zion, Israel**
7- **Dror 30/2, 37025 Pardes Hanna, Israel**
8- **18 Ivy Lane, Andover, MA 01810, United States of America**

State(s) under oath to be sole and true inventor(s) of

SUBSTITUTED BENZOFURANYL AND BENZOXAZOLYL COMPOUNDS AND USES THEREOF
PCT/US2014/045479

State as well, that assign, without reservations or limitations, in favor of

KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.

Domiciled in

85 Wells Avenue
Newton, Massachusetts 02459, United States of America

All rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of

COLOMBIA

Signature

Erkan Baloglu

CESION

El abajo firmado(s)

1- Erkan BALOGLU
2- Sharon SHACHAM
3- William SENAPEDIS
4- Dilara MCCAULEY
5- Yosef LANDESMAN
6- Gali GOLAN
7- Ori KALID
8- Sharon SHECHTER

Domiciliado(s) en

1- **8 Benjamin Terrace, Stoneham, MA 02180, Estados Unidos de América**
2- **145 Hagen Road, Newton, MA 02459, United States of America**
3- **34 Timberline Road, Millis, MA 02054, Estados Unidos de América**
4- **49 Brantwood Road, Arlington, MA 02476, Estados Unidos de América**
5- **260 Tappan Street, Brookline, MA 02445, Estados Unidos de América**
6- **192 Har Yeela Street, 99770 Mesila Zion, Israel**
7- **Dror 30/2, 37025 Pardes Hanna, Israel**
8- **18 Ivy Lane, Andover, MA 01810, Estados Unidos de América**

Declara(n) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de

COMPUESTOS DE BENZOFURANILO Y BENZOXAZOLILO SUSTITUÍDOS Y SUS USOS

PCT/US2014/045479

Declara así mismo que cede y transfiere, sin limitación, a favor de la sociedad

KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.

Domiciliada en

85 Wells Avenue
Newton, Massachusetts 02459, Estados Unidos de América

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de

COLOMBIA

Firma

Erkan Baloglu

ASSIGNMENT

The undersigned

1- Erkan BALOGLU
2- Sharon SHACHAM
3- William SENAPEDIS
4- Dilara MCCAULEY
5- Yosef LANDESMAN
6- Gali GOLAN
7- Ori KALID
8- Sharon SHECHTER

Domiciled in

1- 8 Benjamin Terrace, Stoneham, MA 02180, United States of America
2- 145 Hagen Road, Newton, MA 02459, United States of America
3- 34 Timberline Road, Millis, MA 02054, United States of America
4- 49 Brantwood Road, Arlington, MA 02476, United States of America
5- 260 Tappan Street, Brookline, MA 02445, United States of America
6- 192 Har Yeela Street, 99770 Mesila Zion, Israel
7- Dror 30/2, 37025 Pardes Hanna, Israel
8- 18 Ivy Lane, Andover, MA 01810, United States of America

State(s) under oath to be sole and true inventor(s) of

SUBSTITUTED BENZOFURANYL AND BENZOXAZOLYL COMPOUNDS AND USES THEREOF
PCT/US2014/045479

State as well, that assign, without reservations or limitations, in favor of

KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.

Domiciled in

85 Wells Avenue
Newton, Massachusetts 02459, United States of America

All rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of

COLOMBIA

Signature
Sharon Shacham

CESION

El abajo firmado(s)

1- Erkan BALOGLU
2- Sharon SHACHAM
3- William SENAPEDIS
4- Dilara MCCAULEY
5- Yosef LANDESMAN
6- Gali GOLAN
7- Ori KALID
8- Sharon SHECHTER

Domiciliado(s) en

1- 8 Benjamin Terrace, Stoneham, MA 02180, Estados Unidos de América
2- 145 Hagen Road, Newton, MA 02459, United States of America
3- 34 Timberline Road, Millis, MA 02054, Estados Unidos de América
4- 49 Brantwood Road, Arlington, MA 02476, Estados Unidos de América
5- 260 Tappan Street, Brookline, MA 02445, Estados Unidos de América
6- 192 Har Yeela Street, 99770 Mesila Zion, Israel
7- Dror 30/2, 37025 Pardes Hanna, Israel
8- 18 Ivy Lane, Andover, MA 01810, Estados Unidos de América

Declara(n) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de

COMPUESTOS DE BENZOFURANILO Y BENZOXAZOLILO SUSTITUÍDOS Y SUS USOS

PCT/US2014/045479

Declara así mismo que cede y transfiere, sin limitación, a favor de la sociedad

KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.

Domiciliada en

85 Wells Avenue
Newton, Massachusetts 02459, Estados Unidos de América

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de

COLOMBIA

Firma Sharon Shacham

ASSIGNMENT

The undersigned

1- Erkan BALOGLU
2- Sharon SHACHAM
3- William SENAPEDIS
4- Dilara MCCAULEY
5- Yosef LANDESMAN
6- Gali GOLAN
7- Ori KALID
8- Sharon SHECHTER

Domiciled in

1- **8 Benjamin Terrace, Stoneham, MA 02180, United States of America**
2- **145 Hagen Road, Newton, MA 02459, United States of America**
3- **34 Timberline Road, Millis, MA 02054, United States of America**
4- **49 Brantwood Road, Arlington, MA 02476, United States of America**
5- **260 Tappan Street, Brookline, MA 02445, United States of America**
6- **192 Har Yeela Street, 99770 Mesila Zion, Israel**
7- **Dror 30/2, 37025 Pardes Hanna, Israel**
8- **18 Ivy Lane, Andover, MA 01810, United States of America**

State(s) under oath to be sole and true inventor(s) of

SUBSTITUTED BENZOFURANYL AND BENZOXAZOLYL COMPOUNDS AND USES THEREOF
PCT/US2014/045479

State as well, that assign, without reservations or limitations, in favor of

KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.

Domiciled in

85 Wells Avenue
Newton, Massachusetts 02459, United States of America

All rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of

COLOMBIA

Signature

William Senapedis

CESION

El abajo firmado(s)

1- Erkan BALOGLU
2- Sharon SHACHAM
3- William SENAPEDIS
4- Dilara MCCAULEY
5- Yosef LANDESMAN
6- Gali GOLAN
7- Ori KALID
8- Sharon SHECHTER

Domiciliado(s) en

1- **8 Benjamin Terrace, Stoneham, MA 02180, Estados Unidos de América**
2- **145 Hagen Road, Newton, MA 02459, United States of America**
3- **34 Timberline Road, Millis, MA 02054, Estados Unidos de América**
4- **49 Brantwood Road, Arlington, MA 02476, Estados Unidos de América**
5- **260 Tappan Street, Brookline, MA 02445, Estados Unidos de América**
6- **192 Har Yeela Street, 99770 Mesila Zion, Israel**
7- **Dror 30/2, 37025 Pardes Hanna, Israel**
8- **18 Ivy Lane, Andover, MA 01810, Estados Unidos de América**

Declara(n) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de

COMPUESTOS DE BENZOFURANILO Y BENZOXAZOLILO SUSTITUÍDOS Y SUS USOS
PCT/US2014/045479

Declara así mismo que cede y transfiere, sin limitación, a favor de la sociedad

KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.

Domiciliada en

85 Wells Avenue
Newton, Massachusetts 02459, Estados Unidos de América

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de

COLOMBIA

Firma

William Senapedis

ASSIGNMENT

The undersigned

1- Erkan BALOGLU
2- Sharon SHACHAM
3- William SENAPEDIS
4- Dilara MCCAULEY
5- Yosef LANDESMAN
6- Gali GOLAN
7- Ori KALID
8- Sharon SHECHTER

Domiciled in

1- **8 Benjamin Terrace, Stoneham, MA 02180, United States of America**
2- **145 Hagen Road, Newton, MA 02459, United States of America**
3- **34 Timberline Road, Millis, MA 02054, United States of America**
4- **49 Brantwood Road, Arlington, MA 02476, United States of America**
5- **260 Tappan Street, Brookline, MA 02445, United States of America**
6- **192 Har Yeela Street, 99770 Mesila Zion, Israel**
7- **Dror 30/2, 37025 Pardes Hanna, Israel**
8- **18 Ivy Lane, Andover, MA 01810, United States of America**

State(s) under oath to be sole and true inventor(s) of

SUBSTITUTED BENZOFURANYL AND BENZOXAZOLYL COMPOUNDS AND USES THEREOF
PCT/US2014/045479

State as well, that assign, without reservations or limitations, in favor of

KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.

Domiciled in

85 Wells Avenue
Newton, Massachusetts 02459, United States of America

All rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of

COLOMBIA

Signature

Dilara McCauley

CESION

El abajo firmado(s)

1- Erkan BALOGLU
2- Sharon SHACHAM
3- William SENAPEDIS
4- Dilara MCCAULEY
5- Yosef LANDESMAN
6- Gali GOLAN
7- Ori KALID
8- Sharon SHECHTER

Domiciliado(s) en

1- **8 Benjamin Terrace, Stoneham, MA 02180, Estados Unidos de América**
2- **145 Hagen Road, Newton, MA 02459, United States of America**
3- **34 Timberline Road, Millis, MA 02054, Estados Unidos de América**
4- **49 Brantwood Road, Arlington, MA 02476, Estados Unidos de América**
5- **260 Tappan Street, Brookline, MA 02445, Estados Unidos de América**
6- **192 Har Yeela Street, 99770 Mesila Zion, Israel**
7- **Dror 30/2, 37025 Pardes Hanna, Israel**
8- **18 Ivy Lane, Andover, MA 01810, Estados Unidos de América**

Declara(n) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de

COMPUESTOS DE BENZOFURANILO Y BENZOXAZOLILO SUSTITUÍDOS Y SUS USOS

PCT/US2014/045479

Declara así mismo que cede y transfiere, sin limitación, a favor de la sociedad

KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.

Domiciliada en

85 Wells Avenue
Newton, Massachusetts 02459, Estados Unidos de América

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de

COLOMBIA

Firma

Dilara McCauley

ASSIGNMENT

The undersigned

1- Erkan BALOGLU
2- Sharon SHACHAM
3- William SENAPEDIS
4- Dilara MCCAULEY
5- Yosef LANDESMAN
6- Gali GOLAN
7- Ori KALID
8- Sharon SHECHTER

Domiciled in

1- **8 Benjamin Terrace, Stoneham, MA 02180, United States of America**
2- **145 Hagen Road, Newton, MA 02459, United States of America**
3- **34 Timberline Road, Millis, MA 02054, United States of America**
4- **49 Brantwood Road, Arlington, MA 02476, United States of America**
5- **260 Tappan Street, Brookline, MA 02445, United States of America**
6- **192 Har Yeela Street, 99770 Mesila Zion, Israel**
7- **Dror 30/2, 37025 Pardes Hanna, Israel**
8- **18 Ivy Lane, Andover, MA 01810, United States of America**

State(s) under oath to be sole and true inventor(s) of

SUBSTITUTED BENZOFURANYL AND BENZOXAZOLYL COMPOUNDS AND USES THEREOF
PCT/US2014/045479

State as well, that assign, without reservations or limitations, in favor of

KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.

Domiciled in

85 Wells Avenue
Newton, Massachusetts 02459, United States of America

All rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of

COLOMBIA

Yosef Landesman

Signature

Yosef Landesman

CESION

El abajo firmado(s)

1- Erkan BALOGLU
2- Sharon SHACHAM
3- William SENAPEDIS
4- Dilara MCCAULEY
5- Yosef LANDESMAN
6- Gali GOLAN
7- Ori KALID
8- Sharon SHECHTER

Domiciliado(s) en

1- **8 Benjamin Terrace, Stoneham, MA 02180, Estados Unidos de América**
2- **145 Hagen Road, Newton, MA 02459, United States of America**
3- **34 Timberline Road, Millis, MA 02054, Estados Unidos de América**
4- **49 Brantwood Road, Arlington, MA 02476, Estados Unidos de América**
5- **260 Tappan Street, Brookline, MA 02445, Estados Unidos de América**
6- **192 Har Yeela Street, 99770 Mesila Zion, Israel**
7- **Dror 30/2, 37025 Pardes Hanna, Israel**
8- **18 Ivy Lane, Andover, MA 01810, Estados Unidos de América**

Declara(n) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de

COMPUESTOS DE BENZOFURANILO Y BENZOXAZOLILO SUSTITUÍDOS Y SUS USOS

PCT/US2014/045479

Declara así mismo que cede y transfiere, sin limitación, a favor de la sociedad

KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.

Domiciliada en

85 Wells Avenue
Newton, Massachusetts 02459, Estados Unidos de América

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de

COLOMBIA

Yosef Landesman

Firma

Yosef Landesman

ASSIGNMENT

The undersigned

1- Erkan BALOGLU
2- Sharon SHACHAM
3- William SENAPEDIS
4- Dilara MCCAULEY
5- Yosef LANDESMAN
6- Gali GOLAN
7- Ori KALID
8- Sharon SHECHTER

Domiciled in

1- 8 Benjamin Terrace, Stoneham, MA 02180, United States of America
2- 145 Hagen Road, Newton, MA 02459, United States of America
3- 34 Timberline Road, Millis, MA 02054, United States of America
4- 49 Brantwood Road, Arlington, MA 02476, United States of America
5- 260 Tappan Street, Brookline, MA 02445, United States of America
6- 192 Har Yeela Street, 99770 Mesila Zion, Israel
7- Dror 30/2, 37025 Pardes Hanna, Israel
8- 18 Ivy Lane, Andover, MA 01810, United States of America

State(s) under oath to be sole and true inventor(s) of

SUBSTITUTED BENZOFURANYL AND BENZOXAZOLYL COMPOUNDS AND USES THEREOF
PCT/US2014/045479

State as well, that assign, without reservations or limitations, in favor of

KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.

Domiciled in

85 Wells Avenue
Newton, Massachusetts 02459, United States of America

All rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of

COLOMBIA

Signature

Gali Golan

CESION

El abajo firmado(s)

1- Erkan BALOGLU
2- Sharon SHACHAM
3- William SENAPEDIS
4- Dilara MCCAULEY
5- Yosef LANDESMAN
6- Gali GOLAN
7- Ori KALID
8- Sharon SHECHTER

Domiciliado(s) en

1- 8 Benjamin Terrace, Stoneham, MA 02180, Estados Unidos de América
2- 145 Hagen Road, Newton, MA 02459, United States of America
3- 34 Timberline Road, Millis, MA 02054, Estados Unidos de América
4- 49 Brantwood Road, Arlington, MA 02476, Estados Unidos de América
5- 260 Tappan Street, Brookline, MA 02445, Estados Unidos de América
6- 192 Har Yeela Street, 99770 Mesila Zion, Israel
7- Dror 30/2, 37025 Pardes Hanna, Israel
8- 18 Ivy Lane, Andover, MA 01810, Estados Unidos de América

Declara(n) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de

COMPUESTOS DE BENZOFURANILO Y BENZOXAZOLILO SUSTITUÍDOS Y SUS USOS

PCT/US2014/045479

Declara así mismo que cede y transfiere, sin limitación, a favor de la sociedad

KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.

Domiciliada en

85 Wells Avenue
Newton, Massachusetts 02459, Estados Unidos de América

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de

COLOMBIA

Firma Gali Golan

ASSIGNMENT

The undersigned

1- Erkan BALOGLU
2- Sharon SHACHAM
3- William SENAPEDIS
4- Dilara MCCAULEY
5- Yosef LANDESMAN
6- Gali GOLAN
7- Ori KALID
8- Sharon SHECHTER

Domiciled in

1- 8 Benjamin Terrace, Stoneham, MA 02180, United States of America
2- 145 Hagen Road, Newton, MA 02459, United States of America
3- 34 Timberline Road, Millis, MA 02054, United States of America
4- 49 Brantwood Road, Arlington, MA 02476, United States of America
5- 260 Tappan Street, Brookline, MA 02445, United States of America
6- 192 Har Yeela Street, 99770 Mesila Zion, Israel
7- Dror 30/2, 37025 Pardes Hanna, Israel
8- 18 Ivy Lane, Andover, MA 01810, United States of America

State(s) under oath to be sole and true inventor(s) of

SUBSTITUTED BENZOFURANYL AND BENZOXAZOLYL COMPOUNDS AND USES THEREOF
PCT/US2014/045479

State as well, that assign, without reservations or limitations, in favor of

KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.

Domiciled in

85 Wells Avenue
Newton, Massachusetts 02459, United States of America

All rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of

COLOMBIA

Signature

Ori Kalid

CESION

El abajo firmado(s)

1- Erkan BALOGLU
2- Sharon SHACHAM
3- William SENAPEDIS
4- Dilara MCCAULEY
5- Yosef LANDESMAN
6- Gali GOLAN
7- Ori KALID
8- Sharon SHECHTER

Domiciliado(s) en

1- 8 Benjamin Terrace, Stoneham, MA 02180, Estados Unidos de América
2- 145 Hagen Road, Newton, MA 02459, United States of America
3- 34 Timberline Road, Millis, MA 02054, Estados Unidos de América
4- 49 Brantwood Road, Arlington, MA 02476, Estados Unidos de América
5- 260 Tappan Street, Brookline, MA 02445, Estados Unidos de América
6- 192 Har Yeela Street, 99770 Mesila Zion, Israel
7- Dror 30/2, 37025 Pardes Hanna, Israel
8- 18 Ivy Lane, Andover, MA 01810, Estados Unidos de América

Declara(n) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de

COMPUESTOS DE BENZOFURANILO Y BENZOXAZOLILO SUSTITUÍDOS Y SUS USOS

PCT/US2014/045479

Declara así mismo que cede y transfiere, sin limitación, a favor de la sociedad

KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.

Domiciliada en

85 Wells Avenue
Newton, Massachusetts 02459, Estados Unidos de América

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de

COLOMBIA

Firma

Ori Kalid

ASSIGNMENT

The undersigned

1- Erkan BALOGLU
2- Sharon SHACHAM
3- William SENAPEDIS
4- Dilara MCCAULEY
5- Yosef LANDESMAN
6- Gali GOLAN
7- Ori KALID
8- Sharon SHECHTER

Domiciled in

1- **8 Benjamin Terrace, Stoneham, MA 02180, United States of America**
2- **145 Hagen Road, Newton, MA 02459, United States of America**
3- **34 Timberline Road, Millis, MA 02054, United States of America**
4- **49 Brantwood Road, Arlington, MA 02476, United States of America**
5- **260 Tappan Street, Brookline, MA 02445, United States of America**
6- **192 Har Yeela Street, 99770 Mesila Zion, Israel**
7- **Dror 30/2, 37025 Pardes Hanna, Israel**
8- **18 Ivy Lane, Andover, MA 01810, United States of America**

State(s) under oath to be sole and true inventor(s) of

SUBSTITUTED BENZOFURANYL AND BENZOXAZOLYL COMPOUNDS AND USES THEREOF
PCT/US2014/045479

State as well, that assign, without reservations or limitations, in favor of

KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.

Domiciled in

85 Wells Avenue
Newton, Massachusetts 02459, United States of America

All rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of

COLOMBIA

Signature

SharonShechter

CESION

El abajo firmado(s)

1- Erkan BALOGLU
2- Sharon SHACHAM
3- William SENAPEDIS
4- Dilara MCCAULEY
5- Yosef LANDESMAN
6- Gali GOLAN
7- Ori KALID
8- Sharon SHECHTER

Domiciliado(s) en

1- **8 Benjamin Terrace, Stoneham, MA 02180, Estados Unidos de América**
2- **145 Hagen Road, Newton, MA 02459, United States of America**
3- **34 Timberline Road, Millis, MA 02054, Estados Unidos de América**
4- **49 Brantwood Road, Arlington, MA 02476, Estados Unidos de América**
5- **260 Tappan Street, Brookline, MA 02445, Estados Unidos de América**
6- **192 Har Yeela Street, 99770 Mesila Zion, Israel**
7- **Dror 30/2, 37025 Pardes Hanna, Israel**
8- **18 Ivy Lane, Andover, MA 01810, Estados Unidos de América**

Declara(n) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de

COMPUESTOS DE BENZOFURANILO Y BENZOXAZOLILO SUSTITUÍDOS Y SUS USOS

PCT/US2014/045479

Declara así mismo que cede y transfiere, sin limitación, a favor de la sociedad

KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.

Domiciliada en

85 Wells Avenue
Newton, Massachusetts 02459, Estados Unidos de América

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de

COLOMBIA

Firma

Sharon Shechter

HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

PODER

El abajo firmado, en nombre y representación de

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, in the name and on behalf of

KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.

Organizada y existente de acuerdo a las leyes de **Estados Unidos de América**

Organized and existing according to the laws of **United States of America**

con domicilio en:

with registered office at:

85 Wells Avenue
Newton, Massachusetts 02459, United States of America

debidamente autorizado y facultado por la sociedad, que el objeto para el cual se otorga el presente poder esta comprendido dentro del objeto social de la mencionada sociedad, y que esta autorizado para otorgar el presente poder, conferimos poder amplio y suficiente a **HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o ALVARO DIAZ LOZANO** domiciliados en Bogotá, Colombia, para que conjunta o separadamente, la representen ante cualquier entidad, autoridad o persona, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo o judicial, y ante conciliadores, árbitros o tribunales de arbitramento, para obtener y mantener la protección de sus derechos de propiedad industrial y para actuar en defensa de tales derechos, facultándolos para:

duly authorized and with sufficient faculties set by the company, for which the object to grant the present power is assigned by the object of the present company and that I'm fully authorized to grant this power, hereby grant full and sufficient Power of Attorney to **HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o ALVARO DIAZ LOZANO** from Bogotá, Colombia, to jointly or separately, represent it before any person, administrative or judicial entities, arbitrator, mediator, court or board of arbitration or conciliation, or before any authority for the purpose of obtaining and maintaining the protection of its industrial property rights and acting in the defense of such rights, being empowered for such purpose to:

a) Solicitar, tramitar y obtener o registrar patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales, marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen, así como sus renovaciones y prorrogas, la cesión de los mismos, la anotación de cambios de nombre y domicilio, y el registro de acuerdos y licencias en relación con ellos, renunciar o limitar los derechos otorgados;

a) Apply for, follow the respective proceedings and obtain or register patents of inventions, utility models, industrial designs, plant varieties, trademarks, slogans, names and signs and denominations of origin, and their renewal and extension, assignment thereof, registration of change of name and domicile, and of agreements and licenses thereon, withdraw or limit the rights granted;

b) Solicitar, tramitar, obtener y registrar sus derechos de autor así como la protección de los mismos;

b) Apply for protection of its copyrights, follow the respective proceedings, obtain, and register them;

c) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamo, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal y de las restricciones al comercio, acciones derivadas de la obtención o

c) File oppositions, observations, claims, reconsideration petitions, appeals, administrative or judicial cancellation actions, nullity actions, consumer protection actions, protection of industrial secrets and other actions related to rights derived from the above mentioned matters and against the unfair competition and restraint of trade, actions related to obtaining or exploiting licenses, as well as intervention in civil, commercial, criminal,

explotación de licencias, así como intervenir en juicios civiles, comerciales penales, contencioso-administrativos y de policía, todo lo cual podrá darse en acciones o juicios promovidos por la otorgante o en su contra;

d) Conciliar, cancelar, transigir, comprometer, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, y admitir los hechos del proceso;

e) Ratificar o no la agencia oficiosa;

f) Recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, renunciar y sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren;

g) Otorgar poderes a firmas de abogados en otros países, para representar a la compañía en la realización de todos los trámites de propiedad intelectual mencionados en los puntos anteriores.

Los Apoderados quedan facultados para llevar a cabo todas las actuaciones que sean necesarias para llevar a buen término la tarea que les ha sido encomendada, así como para recibir, desistir, sustituir y reasumir este poder, transar, renunciar y en general, para cualquier otra actuación que tienda a defender los derechos de la compañía que represento.

Dado y firmado hoy

En

Firmado por

Sharon Shacham

Karyopharm Therapeutics Inc.
President & Chief Scientific Officer

administrative contentious and police proceedings, all in relation to actions or proceedings initiated by the grantor or by third parties against or in relation to the grantor;

d) Conciliate, cancel, settle, compromise, desist, receive and take possession of the subject matter of litigation and renounce or desist rights granted or in the process of being granted, and admit the facts in legal proceedings;

e)Ratify or not the acts undertaken by a self-appointed agent;

f) Receive service of process and appoint attorneys, resign and substitute the present power of attorney and revoke the substitutions;

g) Grant powers of attorney to law firms in other countries, to represent the company in order to carry out all intellectual property proceedings mentioned in the above points.

The Attorneys are empowered to carry out all the acts required to finalize the tasks entrusted to them, as well as to receive, desist, substitute and reassume this power of attorney, settle, resign, and in general, for any other act in defense of the rights of the grantor.

Given and signed this

In

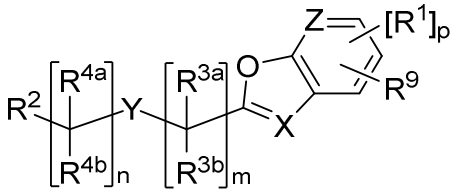
Signed by

Sharon Shacham

Karyopharm Therapeutics Inc.
President & Chief Scientific Officer

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

La invención se refiere generalmente a compuestos de benzofuranilo sustituido y benzoxazolilo sustituido y más particularmente a un compuesto representado por la Fórmula Estructural A:



(A),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde las variables son las que se definen y describen en la presente. La invención incluye también la síntesis y el uso de un compuesto de la Fórmula Estructural A, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición de este, por ejemplo, en el tratamiento del cáncer (por ejemplo, linfoma de células del manto) y otras enfermedades y trastornos.

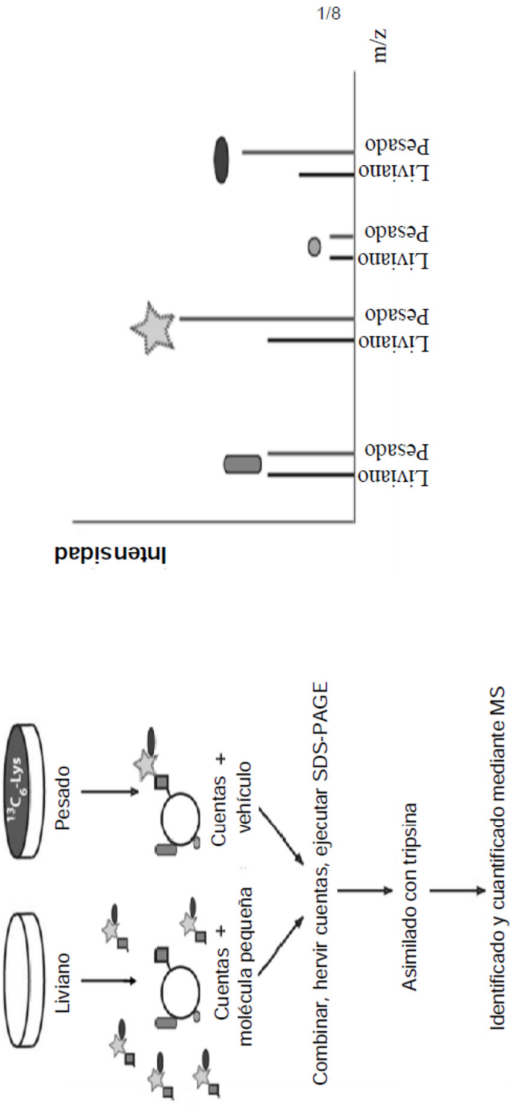

1/8
m/z
Intensidad
Liviano
Pesado
Liviano
Pesado
Liviano
Pesado
Liviano
Pesado
Liviano
Pesado
$^{13}C_6$-Lys
Pesado
Liviano
Cuentas + molécula pequeña
Cuentas + vehículo
Combinar, hervir cuentas, ejecutar SDS-PAGE
Asimilado con tripsina
Identificado y cuantificado mediante MS

FIG. 1

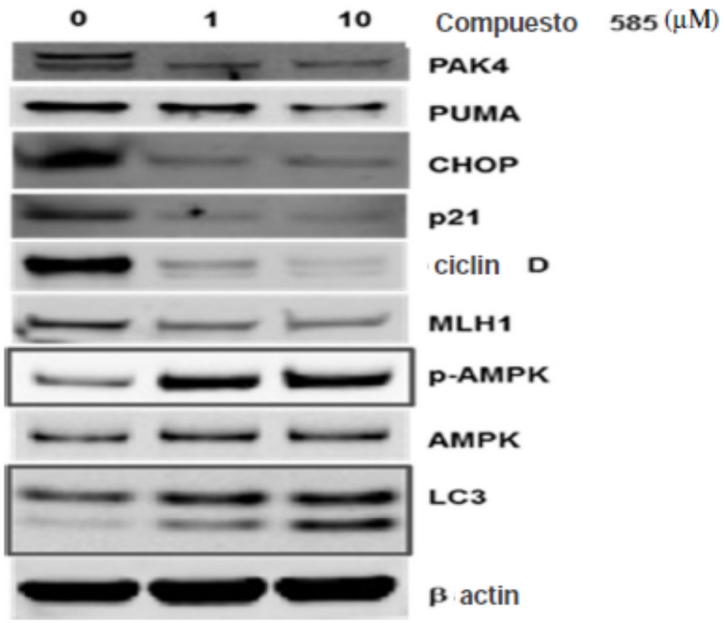

0
1
10
Compuesto 585 (μM)
PAK4
PUMA
CHOP
p21
ciclin D
MLH1
p-AMPK
AMPK
LC3
β actin

FIG. 2

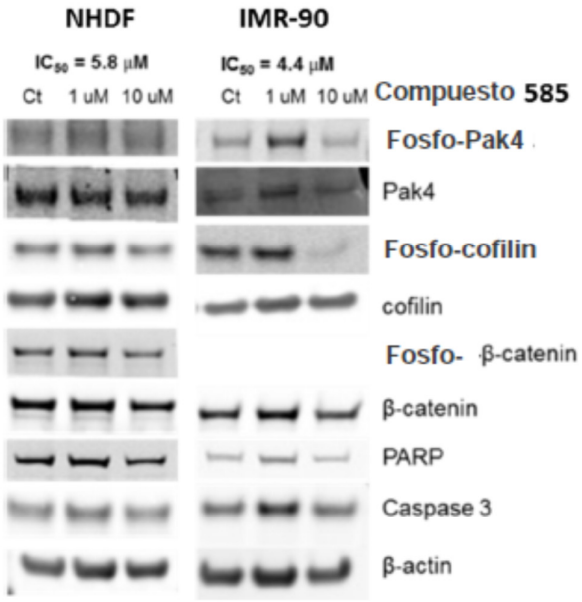

NHDF
IMR-90
IC50 = 5.8 μM
IC50 = 4.4 μM
Ct 1 uM 10 uM
Ct 1 uM 10 uM
Compuesto 585
Fosfo-Pak4
Pak4
Fosfo-cofilin
cofilin
Fosfo- β-catenin
β-catenin
PARP
Caspase 3
β-actin

FIG. 3

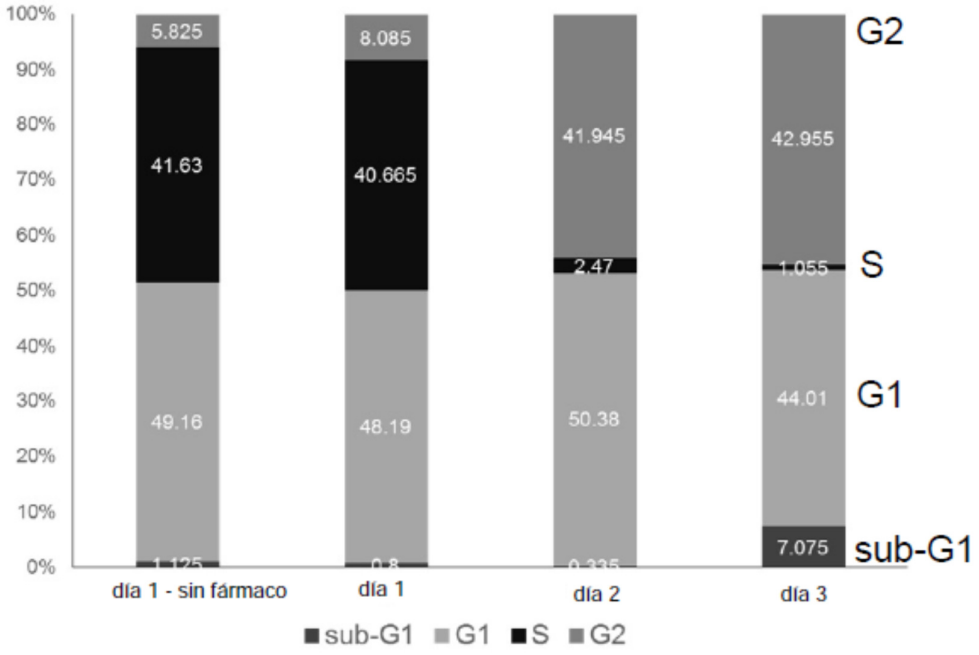

100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
5.825
41.63
49.16
8.085
40.665
48.19
41.945
2.47
50.38
42.955
1.055
44.01
7.075
G2
S
G1
sub-G1
día 1 - sin fármaco
día 1
día 2
día 3
sub-G1 G1 S G2

FIG. 4

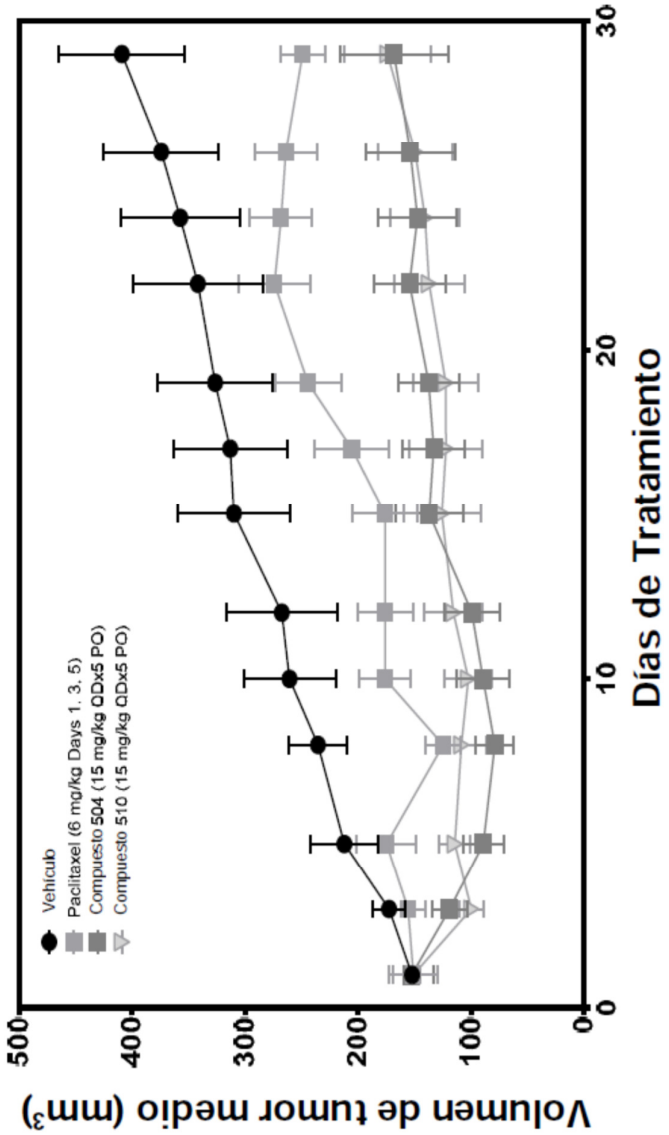

Volumen de tumor medio (mm³)
500
400
300
200
100
0
0
10
20
30
Días de Tratamiento
Vehículo
Paclitaxel (6 mg/kg Days 1, 3, 5)
Compuesto 504 (15 mg/kg QDx5 PO)
Compuesto 510 (15 mg/kg QDx5 PO)

FIG. 5

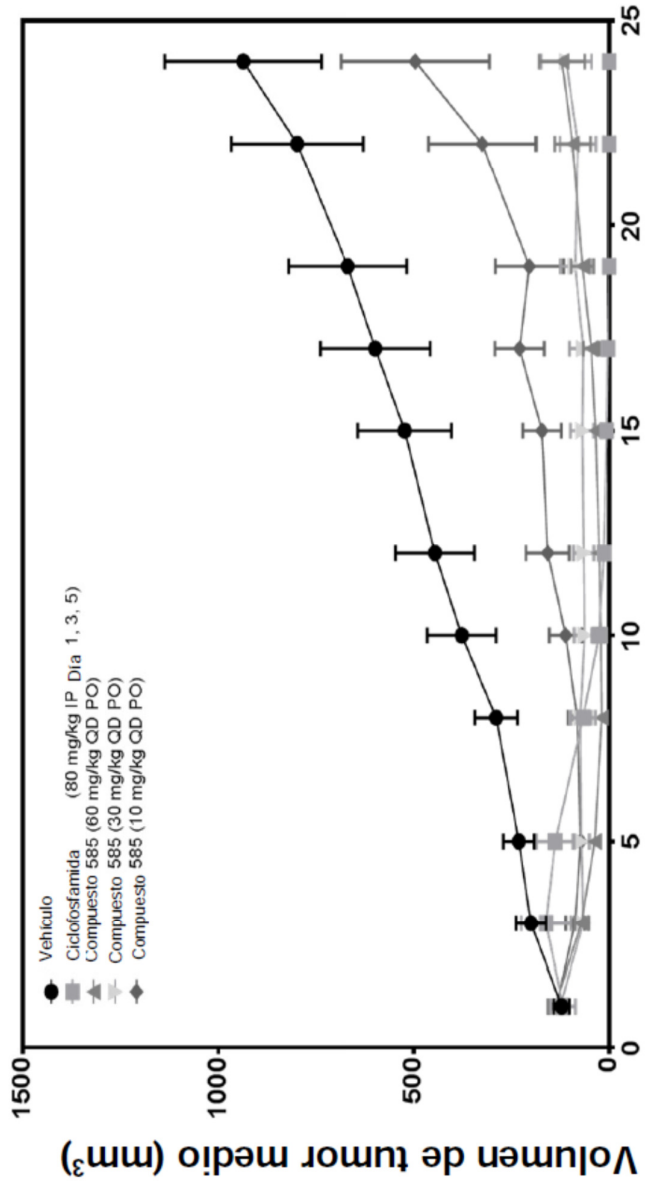

Volumen de tumor medio (mm³)
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
Días de Tratamiento
Vehículo
Ciclofosfamida (80 mg/kg IP Dia 1, 3, 5)
Compuesto 585 (60 mg/kg QD PO)
Compuesto 585 (30 mg/kg QD PO)
Compuesto 585 (10 mg/kg QD PO)

FIG. 6

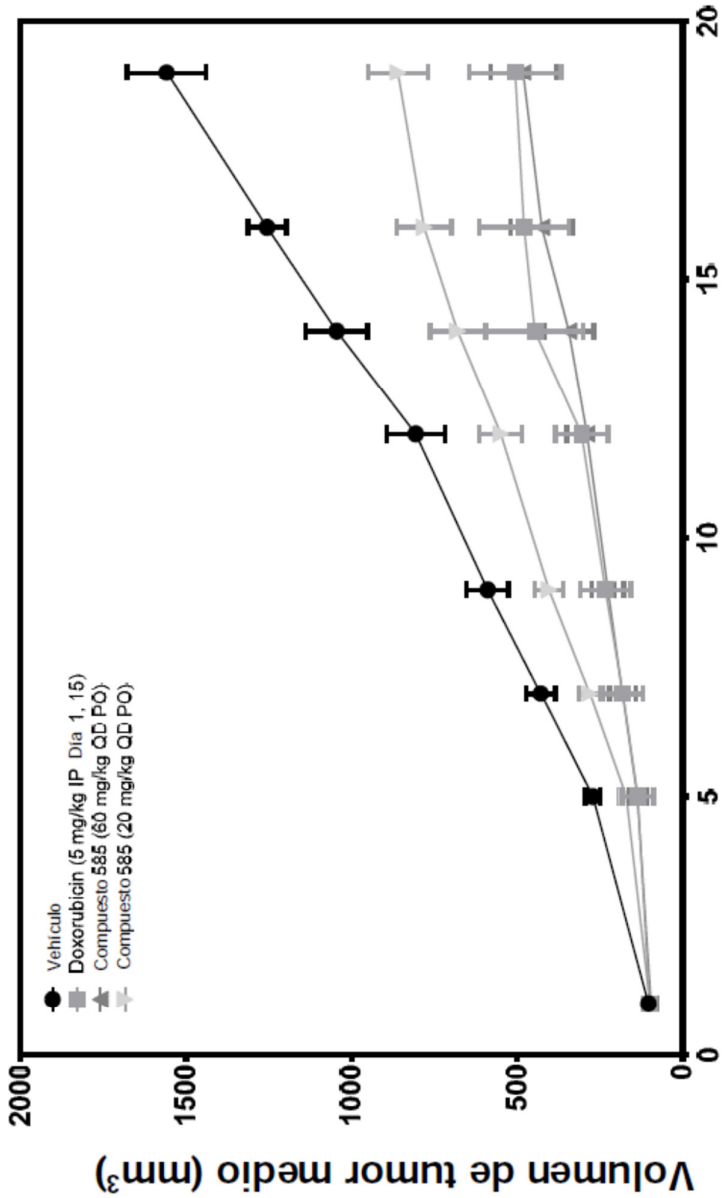

Volumen de tumor medio (mm³)
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
Días de Tratamiento
Vehículo
Doxorubicin (5 mg/kg IP Dia 1, 15)
Compuesto 585 (60 mg/kg QD PO)
Compuesto 585 (20 mg/kg QD PO)

FIG. 7

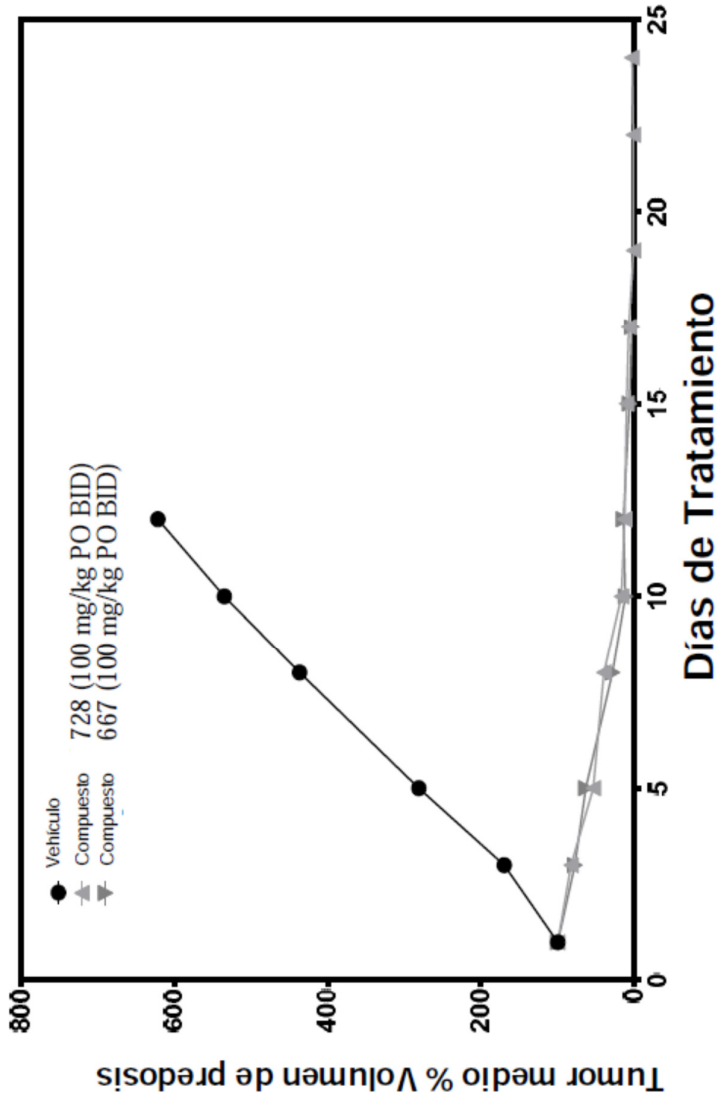
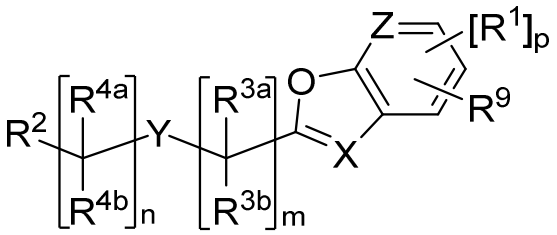

Tumor medio % Volumen de predosis
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
25
Días de Tratamiento
Vehículo
Compuesto 728 (100 mg/kg PO BID)
Compuesto 667 (100 mg/kg PO BID)

FIG. 8

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Un compuesto representado por la Fórmula Estructural A:



(A),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X es -C(R^{30})- o -N-;

R^{30} es hidrógeno, deuterio, alquilo(C_1-C_4) o halo;

Y se selecciona de -C(R^8)=C(R^6)-R^5-N(R^7)-* y -N(R^7)-R^5-C(R^6)=C(R^8)-*, donde "*" representa una porción de Y directamente adyacente a -[C(R^{3a})(R^{3b})]$_m$-;

R^5 se selecciona de -C(O)-, -C(S)- y -S(O)$_2$-;

R^6 se selecciona de hidrógeno, CN, y alquilo(C_1-C_4);

R^7 se selecciona de hidrógeno, alquilo(C_1-C_4) y cicloalquilo(C_3-C_6); y

R^8 se selecciona de hidrógeno y alquilo(C_1-C_4);

Z es -C(H)- o -N-;

cada R^1 se selecciona independientemente de carbociclilo, heterociclilo, halo, haloalquilo(C_1-C_4), alquilo(C_1-C_4), -O-alquilo(C_1-C_4), -O-haloalquilo(C_1-C_4), ciano, sulfonato, y -S(O)$_{0-2}$alquilo(C_1-C_4);

R^2 es heteroarilo o arilo;

cada uno de R^{3a} y R^{3b}, si está presente, se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo(C_1-C_4);

cada uno de R^{4a} y R^{4b}, si está presente, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo(C_1-C_4), y cicloalquilo(C_3-C_6);

R^9 es carbociclilo o heterociclilo;

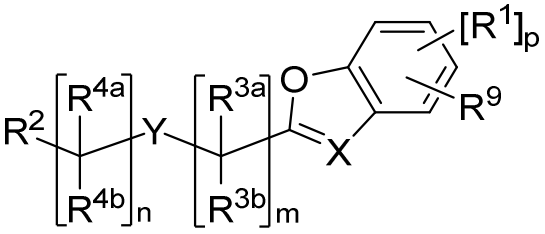
m es 0, 1 o 2;

n es 0 o 1; y

p es 0, 1, 2 o 3 cuando Z es -C(H)- y 0, 1 o 2 cuando Z es -N-, donde:

cada arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo, alquilo o cicloalquilo está opcionalmente e independientemente sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, representado mediante la Fórmula Estructural I:



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X es -C(H)- o -N-;

Y se selecciona de $-C(R^8)=C(R^6)-R^5-N(R^7)-*$ y $-N(R^7)-R^5-C(R^6)=C(R^8)-*$, donde "*" representa una porción de Y directamente adyacente a $-[C(R^{3a})(R^{3b})]_m-$;

R^5 se selecciona de -C(O)- y $-S(O)_2-$;

R^6 se selecciona de hidrógeno, CN, y alquilo(C_1-C_4);

R^7 y R^8 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo(C_1-C_4);

cada R^1 se selecciona independientemente de carbociclilo, heterociclilo, halo, haloalquilo(C_1-C_4), alquilo(C_1-C_4), -O-alquilo(C_1-C_4), ciano, sulfonato, y $-S(O)_{0-2}$alquilo(C_1-C_4);

R^2 es heteroarilo o arilo;

cada uno de R^{3a} y R^{3b}, si está presente, se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo(C_1-C_4);

cada uno de R^{4a} y R^{4b}, si está presente, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo(C_1-C_4), y cicloalquilo(C_3-C_6);

R^9 es carbociclilo o heterociclilo;

m es 0, 1 o 2;

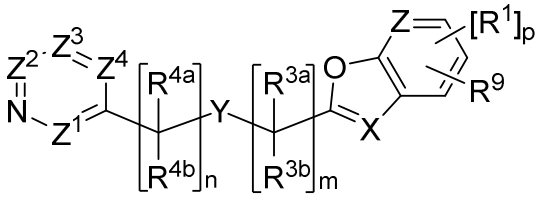
n es 0 o 1; y

p es 0, 1, 2 o 3, donde:

cada arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo, alquilo o cicloalquilo está opcionalmente e independientemente sustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, donde R^2 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de amino, halógeno, alquiloC_1-C_4 y haloalquiloC_1-C_4.

4. El compuesto de la reivindicación 1, representado mediante la Fórmula Estructural B:



(B),

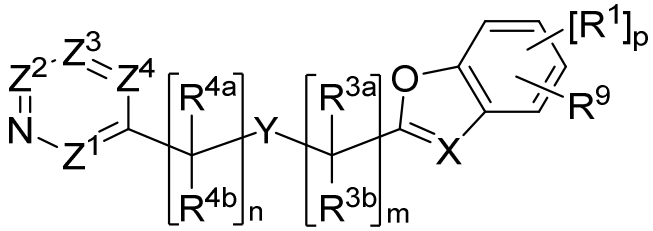
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

cada uno de Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de N y C(R^{10}), donde:

no más de uno de Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 es nitrógeno, y

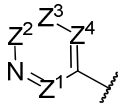
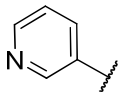
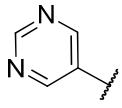
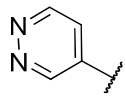
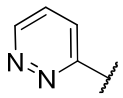
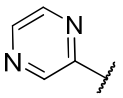
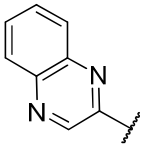
cada R^{10} es independientemente hidrógeno o un sustituyente heteroarilo adecuado.

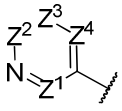
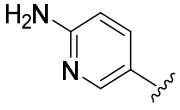
5. El compuesto de la reivindicación 4, representado mediante la Fórmula Estructural II:



(II),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 5, donde la porción del compuesto representado mediante  se selecciona de:  ,  ,  ,  ,  , y  , y está opcionalmente sustituido adicionalmente.

7. El compuesto de la reivindicación 6, donde la porción del compuesto representado mediante  es  .

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 4-6, donde cada R^{10} es independientemente hidrógeno, amino, halógeno, alquiloC_1-C_4 o haloalquiloC_1-C_4.

9. El compuesto de la reivindicación 1, 2 o 3, donde R^2 es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo C_5-C_6 opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

10. El compuesto de la reivindicación 9, donde R^2 está opcionalmente sustituido y se selecciona de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridazinilo, y fenilo.

11. El compuesto de la reivindicación 10, donde R^2 se selecciona de 6-aminopiridin-3-ilo, 6-trifluorometilpiridin-3-ilo, 6-cloropiridin-3-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, tiazol-4-ilo, piridazin-3-ilo, 4-aminofenilo y 6-(dimetilamino)piridin-3-ilo.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde cada uno de R^{4a} y R^{4b}, si está presente, es hidrógeno.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde n es 0.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde Y es $-C(R^8)=C(R^6)-R^5-N(R^7)-*$.

15. El compuesto de la reivindicación 14, donde Y es -CH=CH-C(O)-NH-*.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde m es 1 o 2.

17. El compuesto de la reivindicación 16, donde m es 1.

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde cada uno de R^{3a} y R^{3b}, si está presente, se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo.

19. El compuesto de la reivindicación 18, donde cada uno de R^{3a} y R^{3b}, si está presente, es hidrógeno.

20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, donde X es -C(H)-.

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, donde X es -N-.

22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, donde p es 0 o 1.

23. El compuesto de la reivindicación 22, donde p es 1.

24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, donde cada R^1 se selecciona independientemente de halo, haloalquilo(C_1-C_4), alquilo(C_1-C_4) opcionalmente sustituido y -O-alquilo(C_1-C_4) opcionalmente sustituido.

25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, donde R^9 es opcionalmente e independientemente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes y es fenilo o un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, donde R^9 está sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(C_1-C_4), haloalquilo(C_1-C_4), -C(O)alquilo(C_1-C_4), -C(O)(alquilenoC$_0$-C_4)$NR^{11}R^{12}$, -$S(O)_2NR^{11}R^{12}$ y -$C(O)NR^{13}NR^{11}R^{12}$, donde:

R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno, alquiloC$_1$-C_4 opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido; y

R^{13} es hidrógeno o alquilo(C_1-C_4) opcionalmente sustituido.

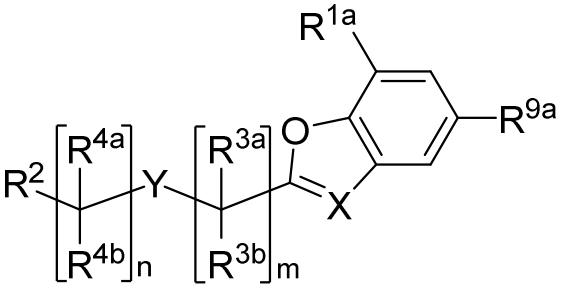
27. El compuesto de la reivindicación 26, donde R^9 está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno; alquilo(C_1-C_4); haloalquilo(C_1-

C_4); -C(O)alquilo(C_1-C_4); -C(O)(alquileno C_0-C_1)$NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; -$S(O)_2NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; y -C(O)$NHNHR^{12}$, donde R^{12} es un heteroarilo(C_5-C_6) opcionalmente sustituido.

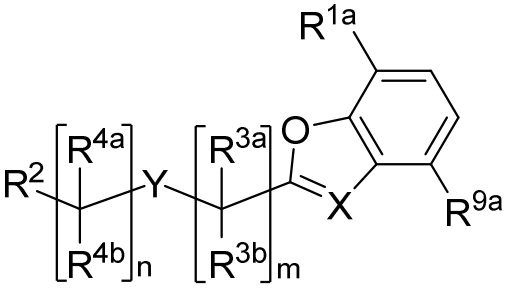
28. El compuesto de la reivindicación 27, donde R^9 está sustituido con un sustituyente que se selecciona de -C(O)alquilo(C_1-C_4); -C(O)(alquileno C_0-C_1)$NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; -$S(O)_2NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; y -C(O)$NHNHR^{12}$, donde R^{12} es un heteroarilo(C_5-C_6) opcionalmente sustituido; y está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(C_1-C_4) opcionalmente sustituido y haloalquilo(C_1-C_4).

29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 26-28, donde el heterocililo formado mediante R^{11} y R^{12}, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, hidroxilo, haloalquilo(C_1-C_3), alquilo(C_1-C_3) y alcoxi(C_1-C_3).

30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, representado mediante la Fórmula Estructural III o IV:



(III) o



(IV),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

R^{1a} se selecciona de hidrógeno, halógeno, haloalquilo(C_1-C_4), alquilo(C_1-C_4), -O-alquilo(C_1-C_4), -O-haloalquilo(C_1-C_4), carbociclilo(C_3-C_{12}) y heterociclilo(C_3-C_{12}), donde cada alquilo, carbociclilo y heterociclilo está opcionalmente e independientemente sustituido; y

R^{9a} es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

31. El compuesto de la reivindicación 30, donde R^{1a} se selecciona de hidrógeno, halógeno, haloalquilo(C_1-C_4), alquilo(C_1-C_4) opcionalmente sustituido, y -O-alquilo(C_1-C_4) opcionalmente sustituido.

32. El compuesto de la reivindicación 31, donde R^{1a} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCH_3$ y $-C(CH_3)_3$.

33. El compuesto de la reivindicación 32, donde R^{1a} se selecciona de fluoro, cloro, $-CF_3$ y $-CHF_2$.

34. El compuesto de la reivindicación 33, donde R^{1a} es cloro o $-CF_3$.

35. El compuesto de la reivindicación 30, donde R^{1a} se selecciona de carbociclilo(C_3-C_{12}) opcionalmente sustituido y heterociclilo(C_3-C_{12}) opcionalmente sustituido.

36. El compuesto de la reivindicación 35, donde R^{1a} se selecciona de arilo(C_6-C_{12}) opcionalmente sustituido y heteroarilo(C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido.

37. El compuesto de la reivindicación 36, donde R^{1a} se selecciona de fenilo opcionalmente sustituido y heteroarilo(C_6) opcionalmente sustituido.

38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 30-37, donde R^{9a} es opcionalmente e independientemente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes y es fenilo o un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

39. El compuesto de la reivindicación 38, donde R^{9a} está sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(C_1-C_4), haloalquilo(C_1-C_4), -C(O)alquilo(C_1-C_4), -C(O)(alquilenC_0-C_4)$NR^{11}R^{12}$, -$S(O)_2NR^{11}R^{12}$ y -$C(O)NR^{13}NR^{11}R^{12}$, donde:

R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_4, carbociclilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido; y

R^{13} es hidrógeno o alquilo(C_1-C_4).

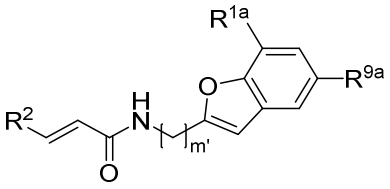
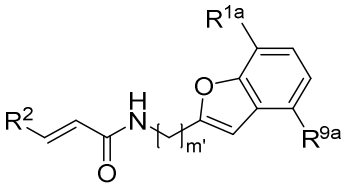
40. El compuesto de la reivindicación 39, donde R^{9a} está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno; alquilo(C_1-C_4); haloalquilo(C_1-

C_4); -C(O)alquilo(C_1-C_4); -C(O)(alquileno C_0-C_1)$NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; -$S(O)_2NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; y -C(O)$NHNHR^{12}$, donde R^{12} es un heteroarilo(C_5-C_6) opcionalmente sustituido.

41. El compuesto de la reivindicación 40, donde R^{9a} está sustituido con un sustituyente que se selecciona de -C(O)alquilo(C_1-C_4); -C(O)(alquileno C_0-C_1)$NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; -$S(O)_2NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; y -C(O)$NHNHR^{12}$, donde R^{12} es un heteroarilo(C_5-C_6) opcionalmente sustituido; y está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(C_1-C_4) y haloalquilo(C_1-C_4).

42. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 39-41, donde el heterocililo formado mediante R^{11} y R^{12}, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, hidroxilo, haloalquilo(C_1-C_3), alquilo(C_1-C_3) y alcoxi(C_1-C_3).

43. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 30-42, representado mediante la Fórmula Estructural V o VI:


(V) o

(VI),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde m' es 1 o 2.

44. El compuesto de la reivindicación 43, donde:

R^{1a} se selecciona de fluoro, cloro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)_3$, $-OCH_3$ y $-OCF_3$; y

R^{9a} es opcionalmente e independientemente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes y es fenilo o un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

45. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 30-44, donde R^{9a} es:

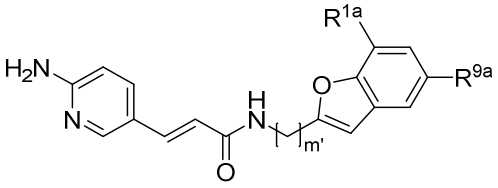
fenilo o un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

sustituido en la posición meta o para con respecto a su punto de unión con un sustituyente que se selecciona de $-C(O)$alquilo(C_1-C_4); $-C(O)$(alquileno C_0-C_1)$NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; y $-C(O)NHNHR^{12}$, donde R^{12} es un heteroarilo(C_5-C_6) opcionalmente sustituido; y

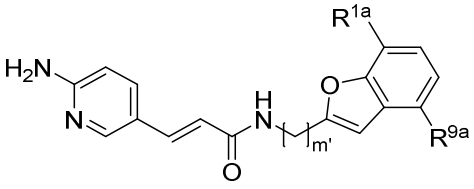
opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(C_1-C_4) y haloalquilo(C_1-C_4).

46. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 12-45, donde R^2 es piridinilo opcionalmente sustituido.

47. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 30-45, representado mediante la Fórmula Estructural VII o VIII:



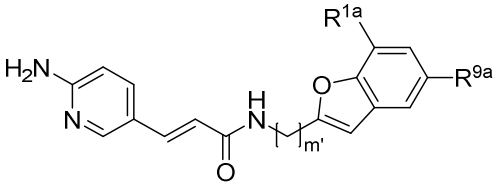
(VII) o



(VIII),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

48. El compuesto de la reivindicación 47, representado mediante la Fórmula Estructural VII:



(VII),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

49. El compuesto de la reivindicación 43, 47 o 48, donde:

m´ es 1 o 2;

R^{1a} es halógeno, haloalquilo(C_1-C_4), alquilo(C_1-C_4), -O-alquilo(C_1-C_4), -O-haloalquilo(C_1-C_4), arilo(C_5-C_{12})

opcionalmente sustituido o heteroarilo(C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido; y

R^{9a} es opcionalmente e independientemente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes y es fenilo o un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

50. El compuesto de la reivindicación 47, 48 o 49, donde R^{1a} es halógeno, haloalquilo(C_1-C_4), alquilo(C_1-C_4), -O-alquilo(C_1-C_4) u -O-haloalquilo(C_1-C_4).

51. El compuesto de la reivindicación 47, 48 o 49, donde R^{1a} es arilo(C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido o heteroarilo(C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido.

52. El compuesto de la reivindicación 51, donde R^{1a} es un arilo C_6 opcionalmente sustituido o un heteroarilo $C_{5\text{-}6}$ opcionalmente sustituido.

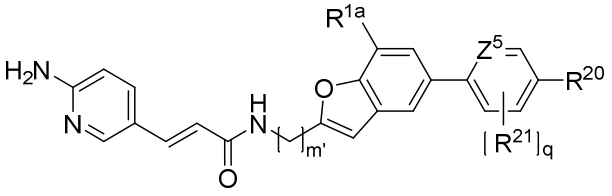
53. El compuesto de la reivindicación 52, donde R^{1a} es un fenilo opcionalmente sustituido.

54. El compuesto de la reivindicación 52, donde R^{1a} es un heteroarilo $C_{5\text{-}6}$ opcionalmente sustituido.

55. El compuesto de la reivindicación 54, donde R^{1a} es piridina opcionalmente sustituida.

56. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 43-56, donde m´ es 1.

57. Un compuesto representado por la Fórmula Estructural IX:



(IX),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

m´ es 1 o 2;

R^{1a} es halógeno, haloalquilo(C_1-C_4), alquilo(C_1-C_4), -O-alquilo(C_1-C_4), -O-haloalquilo(C_1-C_4), arilo(C_5-C_{15}) opcionalmente sustituido o heteroarilo(C_5-C_{15}) opcionalmente sustituido;

Z^5 es -N- o -C(H)-;

R^{20} es alquilo(C_1-C_4), haloalquilo(C_1-C_4), -O-(alquilenoC$_0$-C_4)carbociclilo, -O-(alquilenoC$_0$-C_4)heterociclilo, -C(H)(OH)-carbociclilo, -C(H)(OH)-heterociclilo, -C(H)(CH_3)-carbociclilo, -C(H)(CH_3)-heterociclilo, -C(O)alquilo(C_1-C_4), -C(S)alquilo(C_1-C_4), -C(O)(alquilenoC$_0$-C_4)$NR^{11}R^{12}$, -C(S)(alquilenoC$_0$-C_4)$NR^{11}R^{12}$, -S(O)$_2$alquilo(C_1-C_4), -S(O)$_2$$NR^{11}R^{12}$ o -C(O)$NR^{13}NR^{11}R^{12}$, donde:

R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno, alquiloC$_1$-C_4 opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

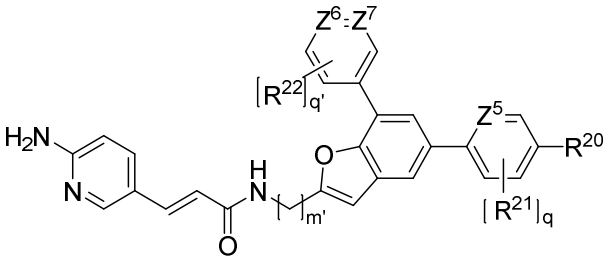
R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido; y

R^{13} es hidrógeno o alquilo(C_1-C_4) opcionalmente sustituido;

cada R^{21}, si está presente, es independientemente halo; y

q es 0, 1, 2, 3 o 4.

58. El compuesto de la reivindicación 57, representado mediante la Fórmula Estructural XII:



(XII),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

cada uno de Z^6 y Z^7 es independientemente -N- o -C(H)-, donde no más de uno de Z^6 y Z^7 es nitrógeno;

cada R^{22}, si está presente, es independientemente halo, ciano, alquilo(C_1-C_3), haloalquilo(C_1-C_3), hidroxi, alcoxi(C_1-C_3) o haloalcoxi(C_1-C_3) ; y

q´ es 0, 1, 2 o 3.

59. El compuesto de la reivindicación 57 o 58, donde q es 0, 1 o 2.

60. El compuesto de la reivindicación 57, 58 o 59, donde R^{21}, en cada caso y si está presente, es fluoro.

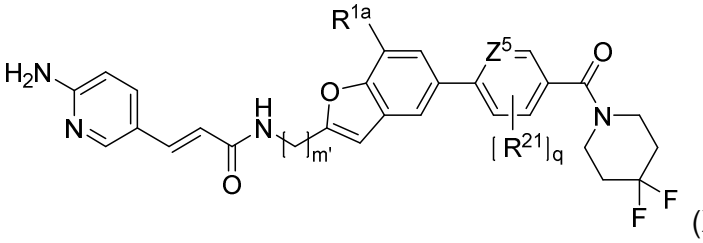
61. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 57-60, donde R^{20} es -C(O)(alquilenoC$_0$-C$_4$)$NR^{11}R^{12}$ o -C(S)(alquilenoC$_0$-C$_4$)$NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido que tiene 1 o 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

62. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 57-61, donde el heterocililo formado mediante R^{11} y R^{12}, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, hidroxilo, haloalquilo(C_1-C_3), alquilo(C_1-C_3) y alcoxi(C_1-C_3).

63. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 57-62, donde Z^5 es -C(H)-.

64. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 57-62, donde Z^5 es -N-.

65. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 57-64, representado mediante la Fórmula Estructural X:



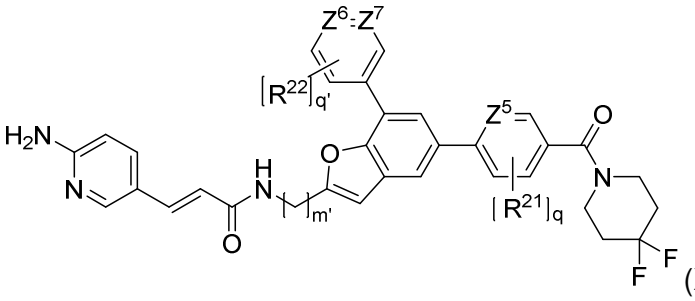
(X),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

66. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 26-28, 39-42, 45 y 57-64, donde el heterocililo formado mediante R^{11} y R^{12}, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, alquilo(C_1-C_3), haloalquilo(C_1-C_3), hidroxi, alcoxi(C_1-C_3) y haloalcoxi(C_1-C_3).

67. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 30, 35-43, 45-49 y 51-66, donde el carbociclilo o heterociclilo de R^{1a} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, alquilo(C_1-C_3), haloalquilo(C_1-C_3), hidroxi, alcoxi(C_1-C_3) y haloalcoxi(C_1-C_3).

68. El compuesto de la reivindicación 65, representado mediante la Fórmula Estructural XI:



(XI),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

cada uno de Z^6 y Z^7 es independientemente -N- o -C(H)-, donde no más de uno de Z^6 y Z^7 es nitrógeno;

cada R^{22}, si está presente, es independientemente halo, ciano, alquilo(C_1-C_3), haloalquilo(C_1-C_3), hidroxi, alcoxi(C_1-C_3) o haloalcoxi(C_1-C_3) ; y

q´ es 0, 1, 2 o 3.

69. Un compuesto representado mediante cualquiera de las fórmulas estructurales en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

70. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-69, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

71. Un método para el tratamiento del cáncer en un individuo en necesidad de este, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-69, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 70.

72. El método de la reivindicación 71, donde el cáncer es linfoma.

73. El método de la reivindicación 71, donde el cáncer es cáncer cervical.

74. El método de la reivindicación 71, donde el cáncer es linfoma de células de manto.

75. Un método para el tratamiento de un trastorno mediado por PAK en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 69, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la reivindicación 70.

76. El método de la reivindicación 75, donde el trastorno mediado por PAK es un trastorno mediado por PAK grupo I.

77. El método de la reivindicación 76, donde el trastorno mediado por PAK es un trastorno mediado por PAK1.

78. El método de la reivindicación 76, donde el trastorno mediado por PAK es un trastorno mediado por PAK2.

79. El método de la reivindicación 76, donde el trastorno mediado por PAK es un trastorno mediado por PAK3.

80. El método de la reivindicación 76, donde el trastorno mediado por PAK es un trastorno mediado por PAK1, PAK2 o PAK3, o una combinación de los anteriores.

81. El método de la reivindicación 75, donde el trastorno mediado por PAK es un trastorno mediado por PAK grupo II.

82. El método de la reivindicación 81, donde el trastorno mediado por PAK es un trastorno mediado por PAK4.

83. El método de la reivindicación 81, donde el trastorno mediado por PAK es un trastorno mediado por PAK5.

84. El método de la reivindicación 81, donde el trastorno mediado por PAK es un trastorno mediado por PAK6.

85. El método de la reivindicación 81, donde el trastorno mediado por PAK es un trastorno mediado por PAK4, PAK5 o PAK6, o una combinación de los anteriores.

86. El método de cualquiera de las reivindicaciones de 75 a 85, donde el trastorno mediado por PAK es cáncer, una enfermedad neurodegenerativa o una enfermedad del sistema inmunitario.

COMPUESTOS DE BENZOFURANILO Y BENZOXAZOLILO SUSTITUÍDOS Y SUS USOS

SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad a la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos No. 61/842,856, presentada el 3 de julio de 2013, la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos No. 61/879,070, presentada el 17 de septiembre de 2013, la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos No. 61/904,843, presentada el 15 de noviembre de 2013, y la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos No. 61/975,171, presentada el 4 de abril de 2014. Todas las enseñanzas de estas solicitudes se incorporan a la presente a modo de referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

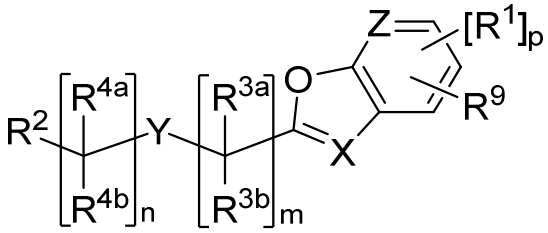
[0002] El cáncer sigue siendo una enfermedad para la cual los tratamientos existentes no resultan suficientes. Por ejemplo, de los aproximadamente 66,360 nuevos casos de linfoma no Hodgkin que se presentan cada año en los Estados Unidos, alrededor del 6% se trata de linfoma de células del manto (MCL). Los tratamientos para el MCL incluyen terapias combinadas, quimioterapia y trasplante de células madre. Al igual que en muchos tipos de cáncer, aunque los tratamientos para el MCL han mejorado, las recaídas siguen siendo comunes y se observa una resistencia al tratamiento.

[0003] Existe una clara necesidad de contar con compuestos adicionales similares a fármacos, eficaces para el tratamiento del cáncer, como el linfoma no Hodgkin.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

[0004] La presente invención se refiere a compuestos de benzofuranilo y benzoxazolilo sustituidos, o composiciones o sales farmacéuticamente aceptables de estos, útiles como agentes anticáncer. En una realización de la

invención, los compuestos de benzofuranilo sustituido están representados por la Fórmula Estructural (A):



(A),

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde cada variable es como se define y se describe en la presente.

[0005] Otra realización de la invención es una composición que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0006] Otra realización de la invención es un método para tratar el cáncer en un individuo en necesidad de tratamiento, que comprende administrar al individuo en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0007] Sin estar limitados por una teoría particular, se cree que los compuestos descritos en la presente pueden modular (por ejemplo, inhibir) una o más quinasas activadas por p21 (PAK), por ejemplo, uno o más PAK 1-6. Más específicamente, y sin estar limitados por una teoría particular, se cree que los compuestos descritos en la presente se pueden unir a una o más PAK y funcionar como moduladores alostéricos de una o más PAK. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente pueden ejercer su o sus efectos moduladores en una o más PAK mediante la unión a una o más PAK y su desestabilización o la contribución a la degradación de una o más PAK. De esta manera, se modula (por ejemplo, se inhibe) el efecto de una o más PAK en una o más proteínas aguas abajo de una o más PAK, por ejemplo, las proteínas de

señalización de crecimiento, como Akt, ERK1/2, p90rsk, β-catenina, cofilina, p21 y ciclina D1.

[0008] En una realización particular, se inhiben una o más PAK del Grupo I (p.ej. PAK1, PAK2, PAK3). Por ejemplo, se inhibe PAK1, se inhibe PAK2, se inhibe PAK3 o se inhibe una combinación de PAK1, PAK2 y PAK3, como PAK1 y PAK2, PAK1 y PAK3, PAK2 y PAK3 o PAK1, PAK2 y PAK3. En una realización particular, se inhiben una o más PAK del Grupo II (p.ej. PAK4, PAK5, PAK6). Por ejemplo, se inhibe PAK4, se inhibe PAK5, se inhibe PAK6 o se inhibe una combinación de PAK4, PAK5 y PAK6, como PAK4 y PAK5, PAK4 y PAK6, PAK5 y PAK6 o PAK4, PAK5 y PAK6. Por lo tanto, los compuestos descritos en la presente pueden resultar útiles para tratar trastornos mediados por PAK.

[0009] En otra realización, la invención es un método para tratar un trastorno mediado por PAK en un individuo en necesidad de tratamiento, que comprende administrar al individuo en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0010] Otra realización de la invención comprende el uso de un compuesto de la invención para tratar el cáncer o un trastorno mediado por PAK en un individuo.

[0011] Otra realización de la invención comprende el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer o un trastorno mediado por PAK en un individuo.

[0012] Los compuestos de la presente invención así como las composiciones y/o las sales farmacéuticamente aceptables de estos son útiles para tratar una variedad de cánceres, como el linfoma y, más específicamente, el linfoma de células del manto.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS GRÁFICOS

[0013] Lo anterior será evidente a partir de la siguiente descripción más específica de realizaciones de ejemplo de la invención.

[0014] La FIG. 1 es una representación esquemática de un experimento SILAC y muestra el diseño experimental.

[0015] La FIG. 2 consiste en imágenes de Western blots y muestra el efecto del tratamiento durante 48 horas con concentraciones crecientes del Compuesto 585 en los niveles de marcadores de autofagia, como pAMPK, AMPK y LC3, en células U2OS.

[0016] La FIG. 3 consiste en imágenes de Western blots y muestra que el tratamiento durante 72 horas con concentraciones crecientes del Compuesto 585 tenía un efecto leve o nulo sobre la señalización de PAK4 en dos líneas celulares normales, NHDF y IMR-90, como indican los niveles de fosfo-PAK4, PAK4, fosfo-cofilina, cofilina, fosfo-β-catenina, β-catenina, PARP y caspasa 3.

[0017] La FIG. 4 es una representación gráfica de los cambios del ciclo celular observados durante el tratamiento de células U2OS con 1 µM del Compuesto 585 durante uno, dos o tres días.

[0018] La FIG. 5 es un gráfico del volumen tumoral medio como una función del tiempo y muestra el efecto de los Compuestos 504 y 510 sobre el volumen de xenoinjertos MDA-MB-468 en ratones CB-17 SCID.

[0019] La FIG. 6 es un gráfico del volumen tumoral medio como una función del tiempo y muestra el efecto de distintas concentraciones del Compuestos 585 sobre el volumen de xenoinjertos Z-138 en ratones SCID.

[0020] La FIG. 7 es un gráfico del volumen tumoral medio como una función del tiempo y muestra el efecto de distintas concentraciones del Compuestos 585 sobre el volumen de xenoinjertos Hep 3B en ratones SCID.

[0021] La FIG. 8 es un gráfico del volumen tumoral medio (como un porcentaje del volumen tumoral predosis) como una función del tiempo y muestra el efecto de los Compuestos 667 y 728 sobre el volumen de xenoinjertos Molt-4 en ratones SCID.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0022] A continuación se incluye una descripción de realizaciones de ejemplo de la invención.

Definiciones

[0023] Los compuestos de la presente invención incluyen los descritos en general anteriormente y se ilustran mediante las clases, subclases y especies descritas en la presente. Se aplicarán las siguientes definiciones, a menos que se indique lo contrario. A los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de conformidad con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75° Edición. Además, los principios generales de química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5° Edición, Ed. Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, New York, 2001, cuyos contenidos se incorporan a la presente en su totalidad a modo de referencia.

[0024] A menos que se indique lo contrario en la presente memoria descriptiva, la nomenclatura usada en la memoria descriptiva generalmente sigue los ejemplos y las reglas establecidas en Nomenclature of Organic Chemistry, Secciones A, B, C, D, E, F, y H, Pergamon Press, Oxford, 1979, que se incorpora a la presente a modo de referencia en lo que respecta a sus nombres de estructuras químicas ejemplares y las reglas sobre la denominación de estructuras químicas. Opcionalmente, se puede generar el nombre de un compuesto mediante el uso de un programa de nomenclatura química: ACD/ChemSketch, Versión 5.09/septiembre de 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canadá.

[0025] Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales (por ejemplo, como se describe en: EL Eliel y SH Wilen, Stereo-chemistry of Carbon Compounds John Wiley & Sons, Nueva York, 1994, páginas 1119-1190) y se producen como racematos

mezclas racémicas y diastereómeros o enantiómeros individuales, con todos los posibles isómeros y mezclas de estos, lo que incluye isómeros ópticos, los que se incluyen en la presente invención.

[0026] "Alifático" significa un radical hidrocarburo monovalente opcionalmente sustituido, saturado o insaturado, de cadena ramificada o lineal, que tiene la cantidad especificada de átomos de carbono.

[0027] "Alquilo" significa un radical hidrocarburo monovalente opcionalmente sustituido, saturado, de cadena ramificada o lineal, que tiene la cantidad especificada de átomos de carbono. Por lo tanto, "alquilo (C_1-C_4)" significa un radical, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. "Alquilo (C_1-C_4)" incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo y terc-butilo.

[0028] "Alquileno" significa un radical hidrocarburo divalente alifático saturado opcionalmente sustituido de cadena ramificada o lineal, que tiene la cantidad especificada de átomos de carbono. Por lo tanto, "alquileno (C_1-C_4)" significa un radical divalente alifático saturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en una disposición lineal, p.ej. -[$(CH_2)_n$]-, donde n es un número entero de 1 a 4. "Alquileno (C_1-C_4)" incluye metileno, etileno, propileno y butileno. Alternativamente, "alquileno (C_1-C_4)" significa un radical divalente saturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en una disposición ramificada, por ejemplo: -[$(CH_2CH(CH_3)(CH_2)$]- y similares.

[0029] "Amino" significa -NH_2.

[0030] Como se utiliza en la presente, el término "dialquilamino" significa $(alquilo)_2$-N-, donde los grupos alquilo, que pueden ser iguales o diferentes, son como se definen en la presente. Los grupos dialquilamino particulares son $(alquilo\ (C_1\text{-}C_4))_2$-N-, donde los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes. Los grupos dialquilamino particulares incluyen dimetilamino, dietilamino y metiletilamino.

[0031] Como se utiliza en la presente, el término "monoalquilamino" significa un radical de la fórmula alquilo-NH, donde el grupo alquilo es como se define en la presente. En un aspecto, un monoalquilamino es un alquilamino (C_1-C_6). Los grupos monoalquilamino ejemplares incluyen metilamino y etilamino.

[0032] "Arilo" o "aromático" significa un sistema de anillo carbocíclico aromático. Una porción arilo puede ser monocíclica, bicíclica condensada o policiclica. En una realización, "arilo" es un sistema monocíclico o policíclico de 6-15 miembros. Los sistemas arilo incluyen, a modo no taxativo, fenilo, naftaleno, fluoreno, indenilo, azuleno, y antracenilo.

[0033] Los arilos monocíclicos son anillos aromáticos, que tienen una cantidad específica de átomos de carbono.

[0034] Un arilo bicíclico condensado tiene dos anillos, que tienen dos átomos del anillo adyacente en común. El primer anillo es un arilo monocíclico y el segundo anillo es un carbociclilo monocíclico o un heterociclilo monocíclico.

[0035] Los arilos policíclicos tienen más de dos anillos (por ejemplo, tres anillos, que resultan en un sistema de anillo tricíclico), y los anillos adyacentes tienen al menos dos átomos del anillo en común. El primer anillo es un arilo monocíclico y las restantes estructuras del anillo son carbociclilos monocíclicos o heterociclilos monocíclicos. Los sistemas de anillos policíclicos incluyen sistemas de anillos condensados. Un sistema de anillo policíclico condensado tiene al menos dos anillos, que tienen dos átomos del anillo adyacente en común.

[0036] "Carbociclilo" significa un grupo cíclico con únicamente átomos de carbono en el anillo. "Carbociclilo" incluye anillos de hidrocarburo cíclico alifático parcialmente saturado o insaturado de 3-15 miembros o anillos de arilo de 6-15 miembros. Una porción carbociclilo puede ser monocíclica, bicíclica fusionada, bicíclica en puente, bicíclica espiro o policíclica.

[0037] Los carbociclilos monocíclicos son anillos de hidrocarburos cíclicos alifáticos saturados o insaturados o anillos de hidrocarburos aromáticos, que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono. Los carbociclilos monocíclicos incluyen cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo y fenilo.

[0038] Un carbociclilo bicíclico condensado tiene dos anillos, que tienen dos átomos del anillo adyacente en común. El primer anillo es un carbociclilo monocíclico y el segundo anillo es un carbociclilo monocíclico o un heterociclilo monocíclico.

[0039] Un carbociclilo bicíclico en puente tiene dos anillos, que tienen tres o más átomos del anillo adyacente en común. El primer anillo es un carbociclilo monocíclico y el segundo anillo es un carbociclilo monocíclico o un heterociclilo monocíclico.

[0040] Un carbociclilo bicíclico espiro tiene dos anillos, que tienen solo un átomo del anillo en común. El primer anillo es un carbociclilo monocíclico y el segundo anillo es un carbociclilo monocíclico o un heterociclilo monocíclico.

[0041] Los carbociclilos policíclicos tiene más de dos anillos (por ejemplo, tres anillos, que resultan en un sistema de anillo tricíclico), y los anillos adyacentes tienen al menos un átomo del anillo en común. El primer anillo es un carbociclilo monocíclico y las restantes estructuras del anillo son carbociclilos monocíclicos o heterociclilos monocíclicos. Los sistemas de anillos policíclicos incluyen sistemas de anillos condensados, en puente y espiro. Un sistema de anillo policíclico condensado tiene al menos dos anillos, que tienen dos átomos del anillo adyacente en común. Un sistema de anillo policíclico espiro tiene al menos dos anillos, que tienen solo un átomo del anillo en común. Un sistema de anillo policíclico en puente tiene al menos dos anillos, que tienen tres o más átomos del anillo adyacente en común.

[0042] "Cicloalquilo" significa un anillo de hidrocarburo cíclico alifático saturado. Por lo tanto, "cicloalquilo C_3-C_7" significa un radical hidrocarburo de

un anillo de hidrocarburo cíclico alifático saturado (de (3-7 miembros). Un cicloalquilo C_3-C_7 incluye, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

[0043] "Hetero" se refiere a la sustitución de al menos un átomo de carbono en un sistema de anillo por al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O. "Hetero" también se refiere a la sustitución de al menos un átomo de carbono por una sistema acíclico. En algunas realizaciones, un sistema de heteroanillo puede tener 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, que son reemplazados por un heteroátomo.

[0044] "Heteroátomo" se refiere a un átomo distinto de carbono. Los ejemplos de heteroátomos incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0045] "Heterociclilo" significa un anillo cíclico aromático o alifático, saturado o insaturado, de 4-15 miembros, donde uno o más átomos de carbono en el anillo se reemplazan independientemente por un heteroátomo. Donde un heteroátomo es S, puede ser opcionalmente mono- o di- oxigenado (es decir, -S(O)- o -$S(O)_2$-). El heterociclilo puede ser monocíclico, bicíclico fusionado, bicíclico en puente, bicíclico espiro o policíclico.

[0046] "Heterociclilo saturado" significa un grupo heterociclilo alifático sin ningún grado de insaturación (es decir, sin enlace doble o triple). Puede ser monocíclico, bicíclico fusionado, bicíclico en puente, bicíclico espiro o policíclico.

[0047] Los ejemplos de heterociclilos monocíclicos saturados incluyen, a modo no taxativo, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, azepano, hexahidropirimidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina , tetrahidro-2H-1,2-tiazina, 1,1-dióxido de tetrahidro-2H-1,2-tiazina , isotiazolidina, 1,1-dióxido de isotiazolidina.

[0048] Un heterociclilo bicíclico condensado tiene dos anillos, que tienen dos átomos del anillo adyacente en común. El primer anillo es un heterociclilo monocíclico y el segundo anillo es un carbociclilo monocíclico (como un

cicloalquilo o fenilo) o un heterociclilo monocíclico. Por ejemplo, el segundo anillo es un cicloalquilo (C_3-C_6), como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Alternativamente, el segundo anillo es fenilo. Los ejemplos de heterociclilos bicíclicos condensados incluyen, a modo no taxativo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, indolina, isoindolina, 2,3-dihidro-1H benzo[d] imidazol, 2,3-dihidrobenzo[d]oxazol, 2,3-dihidrobenzo[d]tiazol, octahidrobenzo[d]oxazol, octahidro-1H-benzo[d] imidazol, octahidrobenzo[d]tiazol, octahidrociclopenta[c]pirrol, 3-azabiciclo [3.1.0]hexano y 3-azabiciclo[3.2.0]heptano.

[0049] Un heterociclilo bicíclico espiro tiene dos anillos, que tienen solo un átomo del anillo en común. El primer anillo es un heterociclilo monocíclico y el segundo anillo es un carbociclilo monocíclico (como un cicloalquilo o un heterociclilo saturado) o un heterociclilo monocíclico. Por ejemplo, el segundo anillo es cicloalquilo (C_3-C_6). Alternativamente, el segundo anillo es heterociclilo saturado (C_3-C_6). Los ejemplos de heterociclilos bicíclicos espiro incluyen, a modo no taxativo, azaespiro[4.4]nonano, 7-azaspiro[4.4]nonano, azasprio[4.5]decano, 8-azaspiro[4.5]decano, azaespiro[5,5]undecano, 3-azaspiro[5.5]undecano y 3,9-diazaespiro [5.5] undecano. Otros ejemplos de heterociclilos bicíclicos espiro incluyen 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano, 1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano y 2-azaspiro[3.3]heptano.

[0050] Un heterociclilo bicíclico en puente tiene dos anillos, que tienen tres o más átomos del anillo adyacente en común. El primer anillo es un heterociclilo monocíclico y el otro anillo es un carbociclilo monocíclico (como un cicloalquilo o fenilo) o un heterociclilo monocíclico. Los ejemplos de heterociclilos bicíclicos en puente incluyen, a modo no taxativo, azabiciclo[3.3.1]nonano, 3-azabiciclo[3.3.1]nonano, azabiciclo[3.2.1]octano, 3-azabiciclo[3.2.1]octano, 6-azabiciclo[3.2.1]octano y azabiciclo[2.2.2]octano, 2-azabiciclo[2.2.2]octano. Otros ejemplos de heterociclilos bicíclicos en puente

incluyen 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano, 3-azabicilo[3.1.0]hexano, 8-oxa-3-azabicilo[3.2.1]octano y 2-oxa-5-azabicilo[2.2.1]heptano.

[0051] Los heterociclilos policíclicos tiene más de dos anillos, uno de los cuales es un heterociclilo (por ejemplo, tres anillos, que resultan en un sistema de anillo tricíclico), y los anillos adyacentes tienen al menos un átomo del anillo en común. Los sistemas de anillos policíclicos incluyen sistemas de anillos condensados, en puente y espiro. Un sistema de anillo policíclico condensado tiene al menos dos anillos, que tienen dos átomos del anillo adyacente en común. Un sistema de anillo policíclico espiro tiene al menos dos anillos, que tienen solo un átomo del anillo en común. Un sistema de anillo policíclico en puente tiene al menos dos anillos, que tienen tres o más átomos del anillo adyacente en común.

[0052] "Heteroarilo" o "anillo heteroaromático" significa un radical con un anillo heteroaromático monovalente de 5-15 miembros. Una porción heteroarilo puede ser monocíclica, bicíclica condensada o policiclica. En una realización, un heteroarilo contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O y S. Los heteroarilos incluyen, a modo no taxativo, furano, oxazol, tiofeno, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazina, 1,2,4-triazol, 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiazol, 1-óxido de 1,2,5-tiadiazol , 1,2,5-tiadiazol, 1,3,4 oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,3,5-triazina, imidazol, isotiazol, isoxazol, pirazol, piridazina, piridina, N-óxido de piridina, pirazina, pirimidina, pirrol, tetrazol, y tiazol. Los anillos heteroarilo bicíclicos incluyen, a modo no taxativo, sistemas de anillos condensados biciclo[4.4.0] y biciclo[4.3.0], como indolizina, indol, isoindol, indazol, bencimidazol, benzotiazol, purina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina y pteridina.

[0053] Los heteroarilos monocíclicos son anillos heteroaromáticos, que tienen una cantidad específica de átomos de carbono.

[0054] Un heteroarilo bicíclico condensado tiene dos anillos, que tienen dos átomos del anillo adyacente en común. El primer anillo es un heteroarilo

monocíclico y el segundo anillo es un carbociclilo monocíclico o un heterociclilo monocíclico.

[0055] Los heteroarilos policíclicos tienen más de dos anillos (por ejemplo, tres anillos, que resultan en un sistema de anillo tricíclico), y los anillos adyacentes tienen al menos dos átomos del anillo en común. El primer anillo es un heteroarilo monocíclico y las restantes estructuras del anillo son carbociclilos monocíclicos o heterociclos monocíclicos. Los sistemas de anillos policíclicos incluyen sistemas de anillos condensados. Un sistema de anillo policíclico condensado tiene al menos dos anillos, que tienen dos átomos del anillo adyacente en común.

[0056] "Halógeno" y "halo" se usan indistintamente en la presente y cada uno se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

[0057] "Cloro" significa -Cl.

[0058] "Fluoro" significa -F.

[0059] "Ciano" significa -CN.

[0060] "Sulfonato" significa $-SO_2H$.

[0061] "Alcoxi" significa un radical alquilo unido a un átomo de oxígeno. "Alcoxi C_1-C_6)" incluye metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi y hexoxi.

[0062] "Tioalcoxi" significa un radical alquilo unido a un átomo de azufre.

[0063] "Haloalquilo" incluye grupos mono, poli y perhaloalquilo, donde cada halógeno se selecciona independientemente entre flúor, cloro y bromo.

[0064] Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución de los compuestos de la invención pueden ser seleccionados por cualquier entendido en la técnica para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que pueden sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas, así como aquellos métodos que se establece a continuación. En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más átomos de hidrógeno de la porción designada se reemplazan con un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un "grupo

opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en una o más posiciones sustituibles del grupo y, cuando se puede sustituir más de una posición en una estructura con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser o bien el mismo o diferente en cada posición. Alternativamente, un "grupo opcionalmente sustituido" puede ser no sustituido.

[0065] Las combinaciones de sustituyentes previstas en la presente invención son preferiblemente aquellas que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente factibles. Si un sustituyente está en sí sustituido con más de un grupo, se entiende que estos múltiples grupos pueden estar en el mismo átomo de carbono o en diferentes átomos de carbono, siempre y cuando resulte una estructura estable. El término "estable", como se usa en la presente, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a determinadas condiciones para permitir su producción, detección y, en ciertas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos descritos en la presente.

[0066] Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo sustituible, por ejemplo, un átomo de carbono sustituible, de un "grupo opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; haloalquilo; –$(CH_2)_{0–4}R°$; –$(CH_2)_{0–4}OR°$; -$O(CH_2)_{0-4}R°$; -O–$(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; –$(CH_2)_{0–4}CH(OR°)_2$; –$(CH_2)_{0–4}SR°$; –$(CH_2)_{0–4}Ph$, que pueden sustituirse con R°; –$(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}Ph$, que puede sustituirse con R° o halo (p.ej. flúor, cloro, bromo o yodo); –CH=CHPh, que puede sustituirse con R°; –$(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}$-piridil, que puede sustituirse con R°; -CH(OH)R° (p.ej. 3,5-dimetilixoxazol-4-il, 4-fluorofenil); -$CH(CH_3)$R° (p.ej. 4,4-difluoropiperidin-1-il); –NO_2; –CN; –N_3; -$(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$; -$(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)R°$; –$N(R°)C(S)R°$; -$(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)NR°_2$; -$(CH_2)_{0-4}OC(O)NR°_2$; -$N(R°)C(S)NR°_2$; -$(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)OR°$; -$N(R°)N(R°)C(O)R°$; -$N(R°)N(R°)C(O)NR°_2$; -$N(R°)N(R°)C(O)$

OR°; –$(CH_2)_{0–4}$C(O)R°; –C(S)R°; -$(CH_2)_{0-4}$C(O)OR°; –$(CH_2)_{0–4}$C(O)SR°; -$(CH_2)_{0–4}$C(O)OSiR°$_3$; –$(CH_2)_{0–4}$OC(O)R°; -OC(O)$(CH_2)_{0–4}$SR–, SC(S)SR°; –$(CH_2)_{0–4}$SC(O)R°; –$(CH_2)_{0–4}$C(O)NR°$_2$; –$(CH_2)_{0–4}$C(O)NR°$_2$; –C(S)NR°$_2$; –C(O)NR°NR°$_2$; -C(S)SR°; –SC(S)SR°, -$(CH_2)_{0-4}$OC(O)NR°$_2$; -C(O)N(OR°)R°; –C(O)C(O)R°; –C(O)C(O)NR°$_2$; -C(O)CH_2C(O)R°; –C(NOR°)R°; -$(CH_2)_{0–4}$SSR°; –$(CH_2)_{0–4}$S(O)$_2$R°; –$(CH_2)_{0–4}$S(O)$_2$OR°; -$(CH_2)_{0–4}$OS(O)$_2$R°; –S(O)$_2$NR°$_2$; -$(CH_2)_{0–4}$S(O)R°; -N(R°)S(O)$_2$NR°$_2$; –N(R°)S(O)$_2$R°; -N(OR°)R°; –C(NH)NR°$_2$; –P(O)$_2$R°; -P(O)R°$_2$; -OP(O)R°$_2$; –OP(O)(OR°)$_2$; SiR°$_3$; –(alquileno $C_{1–4}$ lineal o ramificado)O–N(R°)$_2$; o –(alquileno $C_{1–4}$ lineal o ramificado)C(O)O-N(R°)$_2$, donde cada R° se puede sustituir como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, alifático $C_{1–6}$, –CH_2Ph, –O$(CH_2)_{0–1}$Ph, -CH_2-(anillo heteroarilo de 5-6 miembros) o un carbociclilo o heterociclilo de 5–6 miembros o, sin perjuicio de la definición anterior, dos ocurrencias independientes de R°, consideradas junto con su o sus átomos intervinientes, forman un carbociclilo o heterociclilo de 3–12 miembros, que puede sustituirse como se define a continuación.

[0067] En algunas realizaciones, los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo sustituible, por ejemplo, un átomo de carbono sustituible, de un "grupo opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; haloalquilo; –$(CH_2)_{0–4}$R°; –$(CH_2)_{0–4}$OR°; -O$(CH_2)_{0-4}$R°; -O–$(CH_2)_{0–4}$C(O)OR°; –$(CH_2)_{0–4}$CH(OR°)$_2$; –$(CH_2)_{0–4}$SR°; –$(CH_2)_{0–4}$Ph, que pueden sustituirse con R°; –$(CH_2)_{0–4}$O$(CH_2)_{0–1}$Ph, que puede sustituirse con R°; –CH=CHPh, que puede sustituirse con R°; –$(CH_2)_{0–4}$O$(CH_2)_{0–1}$-piridil, que puede sustituirse con R°; -CH(OH)(3,5-dimetilixoxazol-4-il, ; –NO_2; –CN; –N_3; -$(CH_2)_{0–4}$N(R°)$_2$; -$(CH_2)_{0–4}$N(R°)C(O)R°; –N(R°)C(S)R°; -$(CH_2)_{0-4}$N(R°)C(O)NR°$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$OC(O)NR°$_2$; -N(R°)C(S)NR°$_2$; -$(CH_2)_{0–}$

$_4$N(R°)C(O)OR°; -N(R°)N(R°)C(O)R°; -N(R°)N(R°)C(O)NR°$_2$; -N(R°)N(R°)C(O)OR°; –(CH$_2$)$_{0–4}$C(O)R°; –C(S)R°; -(CH$_2$)$_{0-4}$C(O)OR°; –(CH$_2$)$_{0–4}$C(O)SR°; -(CH$_2$)$_{0–4}$C(O)OSiR°$_3$; –(CH$_2$)$_{0–4}$OC(O)R°; -OC(O)(CH$_2$)$_{0–4}$SR–, SC(S)SR°; –(CH$_2$)$_{0–4}$SC(O)R°; –(CH$_2$)$_{0–4}$C(O)NR°$_2$; –(CH$_2$)$_{0–4}$C(O)NR°$_2$; –C(S)NR°$_2$; –C(O)NR°NR°$_2$; -C(S)SR°; –SC(S)SR°, -(CH$_2$)$_{0-4}$OC(O)NR°$_2$; -C(O)N(OR°)R°; –C(O)C(O)R°; –C(O)C(O)NR°$_2$; -C(O)CH$_2$C(O)R°; –C(NOR°)R°; -(CH$_2$)$_{0–4}$SSR°; –(CH$_2$)$_{0–4}$S(O)$_2$R°; –(CH$_2$)$_{0–4}$S(O)$_2$OR°; -(CH$_2$)$_{0–4}$OS(O)$_2$R°; –S(O)$_2$NR°$_2$; -(CH$_2$)$_{0–4}$S(O)R°; -N(R°)S(O)$_2$NR°$_2$; –N(R°)S(O)$_2$R°; -N(OR°)R°; –C(NH)NR°$_2$; –P(O)$_2$R°; -P(O)R°$_2$; -OP(O)R°$_2$; –OP(O)(OR°)$_2$; SiR°$_3$; –(alquileno C$_{1–4}$ lineal o ramificado)O–N(R°)$_2$; o –(alquileno C$_{1–4}$ lineal o ramificado)C(O)O-N(R°)$_2$, donde cada R° se puede sustituir como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, alifático C$_{1–6}$, –CH$_2$Ph, –O(CH$_2$)$_{0–1}$Ph, -CH$_2$-(anillo heteroarilo de 5-6 miembros) o un carbociclilo o heterociclilo de 5–6 miembros o, sin perjuicio de la definición anterior, dos ocurrencias independientes de R°, consideradas junto con su o sus átomos intervinientes, forman un carbociclilo o heterociclilo de 3–12 miembros, que puede sustituirse como se define a continuación.

[0068] En algunas realizaciones, los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo sustituible, por ejemplo, un átomo de carbono sustituible, de un "grupo opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; haloalquilo; –(CH$_2$)$_{0–4}$R°; –(CH$_2$)$_{0–4}$OR°; -O(CH$_2$)$_{0-4}$R°; -O–(CH$_2$)$_{0–4}$C(O)OR°; –(CH$_2$)$_{0–4}$CH(OR°)$_2$; –(CH$_2$)$_{0–4}$SR°; –(CH$_2$)$_{0–4}$Ph, que pueden sustituirse con R°; –(CH$_2$)$_{0–4}$O(CH$_2$)$_{0–1}$Ph, que puede sustituirse con R°; –CH=CHPh, que puede sustituirse con R°; –(CH$_2$)$_{0–4}$O(CH$_2$)$_{0–1}$-piridil, que puede sustituirse con R°; –NO$_2$; –CN; –N$_3$; -(CH$_2$)$_{0–4}$N(R°)$_2$; -(CH$_2$)$_{0–4}$N(R°)C(O)R°; –N(R°)C(S)R°; -(CH$_2$)$_{0-4}$N(R°)C(O)NR°$_2$; -N(R°)C(S)NR°$_2$; -(CH$_2$)$_{0–4}$N(R°)C(O)OR°; -N(R°)N(R°)C(O)R°; -N(R°)N(R°)C(O)NR°$_2$; -N(R°)N(R°)C(O)

OR°; –$(CH_2)_{0–4}$C(O)R°; –C(S)R°; -$(CH_2)_{0-4}$C(O)OR°; –$(CH_2)_{0–4}$C(O)SR°; -$(CH_2)_{0–4}$C(O)OSiR°$_3$; –$(CH_2)_{0–4}$OC(O)R°; -OC(O)$(CH_2)_{0–4}$SR–, SC(S)SR°; –$(CH_2)_{0–4}$SC(O)R°; –$(CH_2)_{0–4}$C(O)NR°$_2$; –$(CH_2)_{0–4}$C(O)NR°$_2$; –C(S)NR°$_2$; –C(O)NR°NR°$_2$; -C(S)SR°; –SC(S)SR°, -$(CH_2)_{0-4}$OC(O)NR°$_2$; -C(O)N(OR°)R°; –C(O)C(O)R°; –C(O)C(O)NR°$_2$; -C(O)CH_2C(O)R°; –C(NOR°)R°; -$(CH_2)_{0–4}$SSR°; –$(CH_2)_{0–4}$S(O)$_2$R°; –$(CH_2)_{0–4}$S(O)$_2$OR°; -$(CH_2)_{0–4}$OS(O)$_2$R°; –S(O)$_2$NR°$_2$; -$(CH_2)_{0–4}$S(O)R°; -N(R°)S(O)$_2$NR°$_2$; –N(R°)S(O)$_2$R°; -N(OR°)R°; –C(NH)NR°$_2$; –P(O)$_2$R°; -P(O)R°$_2$; -OP(O)R°$_2$; –OP(O)(OR°)$_2$; SiR°$_3$; –(alquileno $C_{1–4}$ lineal o ramificado)O–N(R°)$_2$; o –(alquileno $C_{1–4}$ lineal o ramificado)C(O)O-N(R°)$_2$, donde cada R° se puede sustituir como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, alifático $C_{1–6}$, –CH_2Ph, –O$(CH_2)_{0–1}$Ph, -CH_2-(anillo heteroarilo de 5-6 miembros) o un carbociclilo o heterociclilo de 5–6 miembros o, sin perjuicio de la definición anterior, dos ocurrencias independientes de R°, consideradas junto con su o sus átomos intervinientes, forman un carbociclilo o heterociclilo de 3–12 miembros, que puede sustituirse como se define a continuación.

[0069] Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado al tomar dos ocurrencias independientes de R° junto con sus átomos intervinientes) son independientemente halógeno, haloalquilo, -$(CH_2)_{0-2}$R•, –(haloR•), –$(CH_2)_{0–2}$OH, –$(CH_2)_{0–2}$OR•, –$(CH_2)_{0–2}$CH(OR•)$_2$; -O(haloR•), –CN, –N$_3$, –$(CH_2)_{0–2}$C(O)R•, –$(CH_2)_{0–2}$C(O)OH, –$(CH_2)_{0–2}$C(O)OR•, –$(CH_2)_{0–2}$SR•, –$(CH_2)_{0–2}$SH, –$(CH_2)_{0–2}$NH$_2$, –$(CH_2)_{0–2}$NHR•, –$(CH_2)_{0–2}$NR•$_2$, –NO$_2$, –SiR•$_3$, –OSiR•$_3$, -C(O)SR•, –(alquileno C_{1-4} lineal o ramificado)C(O)OR•, o –SSR•, donde cada R• es no sustituido o donde precedido por "halo" es sustituido únicamente con uno o más átomos de halógeno y se selecciona independientemente entre alifático $C_{1–4}$, –CH_2Ph, –O$(CH_2)_{0–1}$Ph o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente saturado o un anillo de arilo con 0-4

heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen =O y =S.

[0070] "Sustituyente heteroarilo", como se usa en la presente, se refiere a un sustituyente en un grupo heteroarilo. Dichos sustituyentes incluyen los sustituyentes monovalentes adecuados para un átomo sustituible, como se describió anteriormente. Los sustituyentes heteroarilo preferidos incluyen halógeno; $–(CH_2)_{0–4}R°$; $–(CH_2)_{0–4}OR°$; $-O(CH_2)_{0-4}R°$,$–(CH_2)_{0–4}SR°$; $–(CH_2)_{0–4}Ph$, que pueden sustituirse con R°;$–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}Ph$, que puede sustituirse con R°;$-NO_2$; –CN; $–N_3$; o $-(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$, donde cada R° se definió anteriormente y puede sustituirse como se describió anteriormente. Los sustituyentes heteroarilo particularmente preferidos incluyen hidrógeno, halógeno; alquilo (C_1-C_4) ; haloalquilo (C_1-C_4); alcoxi (C_1-C_4); alcoxitiol (C_1-C_4), $-NO_2$; -CN; $-N_3$ o $-N(R°)_2$, donde cada R° se definió anteriormente y puede sustituirse como se describió anteriormente.

[0071] Entre los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un "grupo opcionalmente sustituido" se incluyen los siguientes: =O, =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $–O(C(R^*_2))_{2–3}O–$, y $S(C(R^*_2))_{2–3}S-$, donde cada ocurrencia independiente de R* se selecciona entre hidrógeno, alifático $C_{1-6,}$ que se puede sustituir como se define a continuación, o un anillo no sustituido saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros o un anillo arilo de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a átomos de carbono vecinales sustituibles de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $–O(CR^*_2)_{2–3}O–$, donde cada ocurrencia independiente de R* se selecciona entre hidrógeno, alifático C_{1-6}, que se puede sustituir como se define a continuación, o un anillo no sustituido saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros o un anillo

arilo de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0072] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R* incluyen halógeno, $–R^{\bullet}$, -(halo$R^{\bullet}$), -OH, $–OR^{\bullet}$, –O(halo$R^{\bullet}$), –CN, –C(O)OH, $–C(O)OR^{\bullet}$, $–NH_2$, $–NHR^{\bullet}$, $–NR^{\bullet}_2$ y $-NO_2$, donde cada $R^{\bullet}$ es no sustituido o cuando está precedido por "halo" se sustituye únicamente con uno o más átomos de halógeno y es independientemente alifático C_{1-4}, $-CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$ o un anillo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros o un anillo arilo de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0073] Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un "grupo opcionalmente sustituido" incluyen $-R^{\dagger}$, $–NR^{\dagger}_2$, $–C(O)R^{\dagger}$, $–C(O)OR^{\dagger}$, $–C(O)C(O)R^{\dagger}$, $–C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$, $–S(O)_2R^{\dagger}$, $-S(O)_2NR^{\dagger}_2$, $–C(S)NR^{\dagger}_2$, $–C(NH)NR^{\dagger}_2$ y $–N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$; donde cada $R^{\dagger}$ es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} , que se puede sustituir como se define a continuación, -OPh no sustituido o un anillo no sustituido saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros o un anillo arilo de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o, sin perjuicio de la definición anterior, dos ocurrencias independientes de $R^{\dagger}$, tomados junto con su o sus átomos intervinientes forman un anillo no sustituido saturado o parcialmente insaturado de 3-12 miembros o un anillo arilo monocíclico o bicíclico de 0- 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0074] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de $R^{\dagger}$ son independientemente halógeno, $R^{\bullet}$, -(halo$R^{\bullet}$), –OH, $–OR^{\bullet}$, –O(halo$R^{\bullet}$), –CN, –C(O)OH, $–C(O)OR^{\bullet}$, $–NH_2$, $–NHR^{\bullet}$, $–NR^{\bullet}_2$ o $-NO_2$, donde cada $R^{\bullet}$ es no sustituido o cuando está precedido por "halo" se sustituye únicamente con uno o más átomos de halógeno y es independientemente alifático C_{1-4}, $-CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$ o un anillo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros o

un anillo arilo de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0075] Como se usa en la presente, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares exageradas y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, SM Berge et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, cuyas enseñanzas pertinentes se incorporan a la presente en su totalidad a modo de referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las derivadas de bases y ácidos inorgánicos y orgánicos adecuados, que son compatibles con el tratamiento de pacientes.

[0076] Los ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicas, farmacéuticamente aceptables incluyen sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos usados en la técnica, como el intercambio iónico. Otras sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3- fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato,

succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares.

[0077] En algunas realizaciones, los ácidos inorgánicos ejemplares que forman sales adecuadas incluyen, a modo no taxativo, sales de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y las sales metálicas ácidas, como dihidrógeno ortofosfato de sodio e hidrógeno sulfato de potasio. Los ácidos orgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen los ácidos mono, di y tricarboxílicos. Los ácidos ilustrativos de dichos ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroxi maleico, benzoico, hidroxibenzoico, fenilacético, cinámico, salicílico, 2- fenoxibenzoico, p-toluenosulfónico y otros ácidos sulfónicos, como ácido metanosulfónico y ácido sulfónico 2-hidroxietanosulfónico. Se pueden formar sales mono o diácidas y dichas sales pueden existir en forma hidratada, solvatada o sustancialmente anhidra. En general, las sales de adición de ácido de estos compuestos son más solubles en agua y diversos disolventes orgánicos hidrófilos y generalmente demuestran puntos de fusión más altos en comparación con sus formas de base libre.

[0078] En algunas realizaciones, las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I se forman más adecuadamente a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables e incluyen, por ejemplo, las formadas con ácidos inorgánicos, como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico y ácidos orgánicos, como ácido succínico, maleico, acético o fumárico.

[0079] Se pueden utilizar otras sales que no son farmacéuticamente aceptables, como los oxalatos, por ejemplo, en el aislamiento de compuestos de fórmula I para uso en laboratorio o para posterior conversión a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. También se incluyen dentro del alcance de la invención sales de bases de adición (como sales de sodio, potasio y amonio), solvatos e hidratos de compuestos de la invención. La conversión

de una sal de compuesto dado en una sal de compuesto deseada se logra mediante la aplicación de técnicas estándar bien conocidas por un entendido en la técnica.

[0080] Una "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal de adición de base orgánica o inorgánica no tóxica de los compuestos de ácido representados por la fórmula I o cualquiera de sus intermedios. Las bases inorgánicas ilustrativas que forman sales adecuadas incluyen, a modo no taxativo, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio o hidróxidos de bario. Las bases orgánicas ilustrativas que forman sales adecuadas incluyen aminas orgánicas alifáticas, alicíclicas y aromáticas, como metilamina, trimetilamina y picolina o amoniaco. La selección de la sal apropiada puede ser importante para que una funcionalidad éster, de existir, de otra parte de la molécula no se hidrolice. Los criterios de selección para la sal apropiada serán conocidos para un entendido en la técnica.

[0081] Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y N^+(alquilo $C_{1-4})_4$. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalino-térreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando corresponda, amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes amina formados a partir de contraiones, como haluro, hidróxido, carboxilo, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

[0082] Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de haluro de alquilo (C_1-C_6) Se puede formar una sal de haluro de alquilo (C_1-C_6) de un compuesto descrito en la presente, por ejemplo, por tratamiento de un compuesto de Fórmula II (por ejemplo, donde q es 0) con una sal de haluro de alquilo (C_1-C_6), con lo que se alquila un átomo de nitrógeno (por ejemplo, el átomo de nitrógeno beta al grupo -[$C(R^{4a})(R^{4b})]_n$- en la Fórmula II) y a partir de la formación de una sal de haluro de alquilo (C_1-C_6) de un compuesto de

Fórmula II. Los ejemplos de sales de haluro de alquilo (C_1-C_6) incluyen yoduro de metilo y yoduro de etilo.

[0083] A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en la presente también incluyen todas las formas isómeras (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros Z y E de doble enlace e isómeros Z y E conformacionales. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas de enantiómeros, diastereómeros y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención se encuentran dentro del alcance de la invención.

[0084] Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras que se ilustran en la presente también incluyen compuestos que difieren solo en presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos producidos por la sustitución de un hidrógeno con deuterio o tritio o de un carbono con un carbono enriquecido ^{13}C- o ^{14}C se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de conformidad con la presente invención. Por ejemplo, en el caso de la variable R^1, el alquilo (C_1-C_4) o el alquilo -O-(C_1-C_4) puede estar convenientemente deuterado (por ejemplo, $-CD_3$, $-OCD_3$).

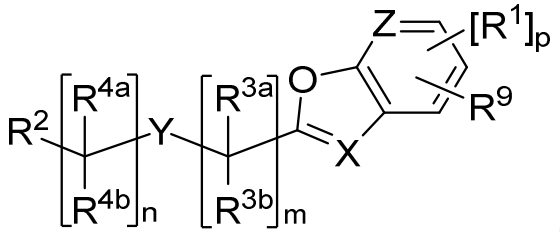
[0085] El término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de una molécula individual que difieren solo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye isómeros de imagen especular (enantiómeros), (cis/trans) isómeros geométricos e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares uno de otro (diastereoisómeros).

[0086] El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un disolvente, dispersante, excipiente, adyuvante u otro material no tóxico que se mezcla con el ingrediente activo con el fin de permitir la formación de una composición farmacéutica, es decir, una forma de dosificación capaz de administrarse a un paciente. Un ejemplo de dicho vehículo es un aceite farmacéuticamente aceptable, usado típicamente para administración parenteral. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica.

[0087] Cuando se introducen los elementos que se divulgan en la presente, los artículos "un", "una", "el/la" y "dicho" significan que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que tiene" y "que incluye" son abiertos, lo que significa que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

Compuestos de la invención

[0088] Una primera realización de la invención es un compuesto representado por la Fórmula Estructural A:



(A),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X es $-C(R^{30})-$ o $-N-$;

R^{30} es hidrógeno, deuterio, alquilo(C_1-C_4) o halo;

Y se selecciona de $-C(R^8)=C(R^6)-R^5-N(R^7)-*$ y $-N(R^7)-R^5-C(R^6)=C(R^8)-*$, donde "*" representa una porción de Y directamente adyacente a $-[C(R^{3a})(R^{3b})]_m-$;

R^5 se selecciona de $-C(O)-$, $-C(S)-$ y $-S(O)_2-$;

R^6 se selecciona de hidrógeno, CN, y alquilo(C_1-C_4);

R^7 se selecciona de hidrógeno, alquilo(C_1-C_4) y cicloalquilo(C_3-C_6); y

R^8 se selecciona de hidrógeno y alquilo(C_1-C_4);

Z es -C(H)- o -N-;

cada R^1 se selecciona independientemente de carbociclilo, heterociclilo, halo, haloalquilo(C_1-C_4), alquilo(C_1-C_4), -O-alquilo(C_1-C_4), -O-haloalquilo(C_1-C_4), ciano, sulfonato, y -S(O)$_{0-2}$alquilo(C_1-C_4);

R^2 es heteroarilo o arilo;

cada uno de R^{3a} y R^{3b}, si está presente, se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo(C_1-C_4);

cada uno de R^{4a} y R^{4b}, si está presente, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo(C_1-C_4), y cicloalquilo(C_3-C_6);

R^9 es carbociclilo o heterociclilo;

m es 0, 1 o 2;

n es 0 o 1; y

p es 0, 1, 2 o 3 cuando Z es -C(H)- y 0, 1 o 2 cuando Z es -N-, donde:

cada arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo, alquilo o cicloalquilo está opcionalmente e independientemente sustituido.

[0089] En un primer aspecto de la primera realización, R^2 está opcionalmente sustituido y se selecciona de piridinilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridazinilo, y fenilo. Los valores para las variables restantes son como se describen en la primera realización.

[0090] En un segundo aspecto de la primera realización, R^2 se selecciona de 6-aminopiridin-3-ilo, 6-trifluorometilpiridin-3-ilo, 6-cloropiridin-3-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, tiazol-4-ilo, piridazin-3-ilo, 4-aminofenilo y 6-(dimetilamino)piridin-3-ilo. Los valores para las

variables restantes son como se describen en la primera realización, o primer aspecto de esta.

[0091] En un tercer aspecto de la primera realización, cada uno de R^{4a} y R^{4b}, si está presente, es hidrógeno. Los valores para las variables restantes son como se describen en la primera realización, o el primer o segundo aspecto de esta.

[0092] En un cuarto aspecto de la primera realización, n es 0. Los valores para las variables restantes son como se describen en la primera realización, o primer a tercer aspectos de esta.

[0093] En un quinto aspecto de la primera realización, Y es -$C(R^8)$=$C(R^6)$-R^5-$N(R^7)$-*. Los valores para las variables restantes son como se describen en la primera realización, o primer a cuarto aspectos de esta.

[0094] En un sexto aspecto de la primera realización, Y es -CH=CH-C(O)-NH-*. Los valores para las variables restantes son como se describen en la primera realización, o primer a quinto aspectos de esta.

[0095] En un séptimo aspecto de la primera realización, m es 1 o 2. Los valores para las variables restantes son como se describen en la primera realización, o primer a sexto aspectos de esta.

[0096] En un octavo aspecto de la primera realización, m es 1. Los valores para las variables restantes son como se describen en la primera realización, o primer a noveno aspectos de esta.

[0097] En un noveno aspecto de la primera realización, cada uno de R^{3a} y R^{3b}, si está presente, se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo. Los valores para las variables restantes son como se describen en la primera realización, o primer a octavo aspectos de esta.

[0098] En un décimo aspecto de la primera realización, cada uno de R^{3a} y R^{3b}, si está presente, es hidrógeno. Los valores para las variables restantes son como se describen en la primera realización, o primer a noveno aspectos de esta.

[0099] En un décimo primer aspecto de la primera realización, X es -C(H)-. Los valores para las variables restantes son como se describen en la primera realización, o primer a décimo aspectos de esta.

[00100] En un décimo segundo aspecto de la primera realización, X es -N-. Los valores para las variables restantes son como se describen en la primera realización, o primer a décimo primer aspectos de esta.

[00101] En un décimo tercer aspecto de la primera realización, p es 0 o 1. Los valores para las variables restantes son como se describen en la primera realización, o primer a décimo segundo aspectos de esta.

[00102] En un décimo cuarto aspecto de la primera realización, p es 1. Los valores para las variables restantes son como se describen en la primera realización, o primer a décimo tercer aspectos de esta.

[00103] En un décimo quinto aspecto de la primera realización, cada R^1 se selecciona independientemente de halo, haloalquilo(C_1-C_4), alquilo(C_1-C_4) opcionalmente sustituido y -O-alquilo(C_1-C_4) opcionalmente sustituido. Los valores para las variables restantes son como se describen en la primera realización, o primer a décimo cuarto aspectos de esta.

[00104] En un décimo sexto aspecto de la primera realización, R^9 es opcionalmente e independientemente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes y es fenilo o un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los valores para las variables restantes son como se describen en la primera realización, o primer a décimo quinto aspectos de esta.

[00105] En un décimo séptimo aspecto de la primera realización, Y es -NH-C(O)-CH=CH-* o -CH=CH-C(O)-NH-*. Los valores para las variables restantes son como se describen en la primera realización, o primer a décimo sexto aspectos de esta.

[00106] En un décimo octavo aspecto de la primera realización, R^9 es:

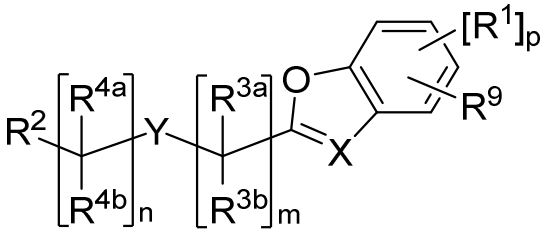
fenilo o un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

sustituido en la posición meta o para con respecto a su punto de unión con un sustituyente que se selecciona de -C(O)alquilo(C_1-C_4); -C(O)(alquileno C_0-C_1)$NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno a los que están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; -$S(O)_2NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno a los que están unidos comúnmente para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; y -C(O)$NHNHR^{12}$, donde R^{12} es un heteroarilo(C_5-C_6) opcionalmente sustituido; y

opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(C_1-C_4) y haloalquilo(C_1-C_4).

Los valores para las variables restantes son como se definen en la primera realización, o primer a décimo séptimo aspectos de esta.

[00107] En un décimo noveno aspecto de la primera realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula Estructural I:



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X es -C(H)- o -N-;

Y se selecciona de -$C(R^8)$=$C(R^6)$-R^5-$N(R^7)$-* y -$N(R^7)$-R^5-$C(R^6)$=$C(R^8)$-*, donde "*" representa una porción de Y directamente adyacente a -$[C(R^{3a})(R^{3b})]_m$-;

R^5 se selecciona de -C(O)- y -$S(O)_2$-;

R^6 se selecciona de hidrógeno, CN, y alquilo(C_1-C_4);

R^7 y R^8 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo(C_1-C_4);

cada R^1 se selecciona independientemente de carbociclilo, heterociclilo, halo (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, iodo), haloalquilo(C_1-C_4), alquilo(C_1-C_4), -O-alquilo(C_1-C_4), ciano, sulfonato, y -$S(O)_{0-2}$alquilo(C_1-C_4);

R^2 es heteroarilo o arilo;

cada uno de R^{3a} y R^{3b}, si está presente, se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo(C_1-C_4);

cada uno de R^{4a} y R^{4b}, si está presente, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo(C_1-C_4), y cicloalquilo(C_3-C_6);

R^9 es carbociclilo o heterociclilo;

m es 0, 1 o 2;

n es 0 o 1; y

p es 0, 1, 2 o 3, donde:

cada arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo, alquilo o cicloalquilo está opcionalmente e independientemente sustituido. Los valores alternativos para las variables son como se definen en la primera realización, o primer a décimo octavo aspectos de esta.

[00108] En un vigésimo aspecto de la primera realización, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo C_5-C_6 opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los valores para las variables restantes son como se describen en la primera realización, o primer a décimo noveno aspectos de esta.

[00109] En un vigésimo primer aspecto de la primera realización, R^2 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de amino, halógeno, alquiloC_1-C_4 y haloalquiloC_1-C_4. Los valores para las variables son como se describen en la primera realización, o primer a vigésimo aspectos de esta.

[00110] En un vigésimo segundo aspecto de la primera realización, R^9 está sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(C_1-C_4), haloalquilo(C_1-C_4), -C(O)alquilo(C_1-C_4), -C(O)(alquilenoC_0-C_4)$NR^{11}R^{12}$, -$S(O)_2NR^{11}R^{12}$ y -$C(O)NR^{13}NR^{11}R^{12}$, donde:

R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_4 opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido; y

R^{13} es hidrógeno o alquilo(C_1-C_4) opcionalmente sustituido.

Los valores para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{11}, R^{12} y R^{13}) y sustituyentes opcionales para las variables restantes (es decir, otras variables que R^9) son como se describen en la primera realización, o primer a vigésimo primer aspectos de esta.

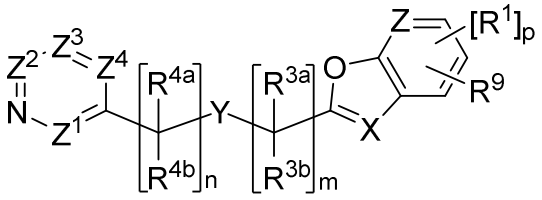
[00111] En un vigésimo tercer aspecto de la primera realización, R^9 está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno; alquilo(C_1-C_4); haloalquilo(C_1-C_4); -C(O)alquilo(C_1-C_4); -C(O)(alquileno C_0-C_1)$NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; -$S(O)_2NR^{11}R^{12}$, donde

R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; y -C(O)NHNHR^{12}, donde R^{12} es un heteroarilo(C_5-C_6) opcionalmente sustituido. Los valores para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{11} y R^{12}) y sustituyentes opcionales para las variables restantes (es decir, otras variables que R^9) son como se describen en la primera realización, o primer a vigésimo segundo aspectos de esta.

[00112] En un vigésimo cuarto aspecto de la primera realización, R^9 está sustituido con un sustituyente que se selecciona de -C(O)alquilo(C_1-C_4); -C(O)(alquileno C_0-C_1)N$R^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; -S(O)$_2$N$R^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; y -C(O)NHNHR^{12}, donde R^{12} es un heteroarilo(C_5-C_6) opcionalmente sustituido; y está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(C_1-C_4) opcionalmente sustituido y haloalquilo(C_1-C_4). Los valores para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{11} y R^{12}) y sustituyentes opcionales para las variables restantes (es decir, otras variables que R^9) son como se describen en la primera realización, o primer a vigésimo tercer aspectos de esta.

[00113] En un vigésimo quinto aspecto de la primera realización, el heterocililo formado mediante R^{11} y R^{12}, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, hidroxilo, haloalquilo(C_1-C_3), alquilo(C_1-C_3) y alcoxi(C_1-C_3). Los valores para las variables y sustituyentes opcionales para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{11} y R^{12}) son como se definen en la primera realización, o primer a vigésimo cuarto aspectos de esta.

[00114] Una segunda realización de la invención es un compuesto representado por la Fórmula Estructural B:



(B),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

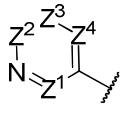
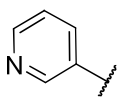
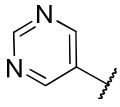
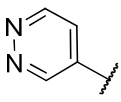
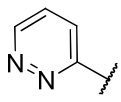
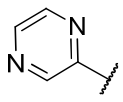
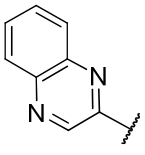
Z es -N- o -C(H)-; y

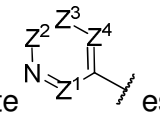
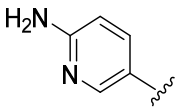
cada uno de Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 se selecciona independientemente de N y $C(R^{10})$, donde:

no más de uno de Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 es nitrógeno, y

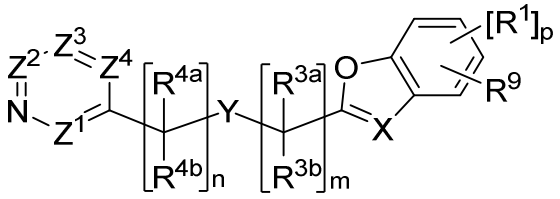
cada R^{10} es independientemente hidrógeno o un sustituyente heteroarilo adecuado.

Los valores y valores alternativos y sustituyentes opcionales para las variables restantes en la Fórmula Estructural B son como se definen en la primera realización, o cualquier aspecto de esta.

[00115] En un primer aspecto de la segunda realización, la porción del compuesto en la Fórmula Estructural II representado mediante  se selecciona de:  ,  ,  ,  ,  , y  , y está opcionalmente sustituido adicionalmente. Los valores y sustituyentes opcionales para las variables restantes son como se describen en la primera realización, o cualquier aspecto de esta, o la segunda realización.

[00116] En un segundo aspecto de la segunda realización, la porción del compuesto en la Fórmula Estructural II representada mediante  es  . Los valores y sustituyentes opcionales para las variables restantes son como se describen en la primera realización, o cualquier aspecto de esta, o la segunda realización, o primer aspecto de esta.

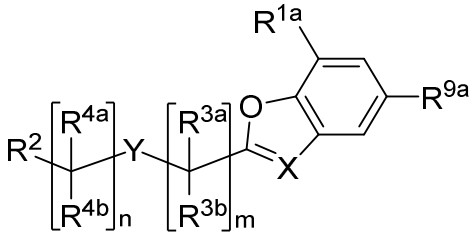
[00117] En un tercer aspecto de la segunda realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula Estructural II:


(II),

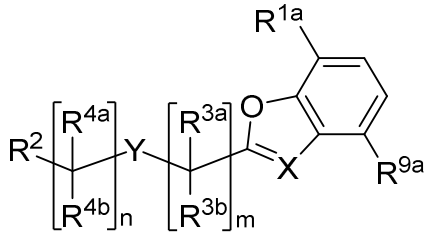
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los valores y valores alternativos y sustituyentes opcionales para las variables en la Fórmula Estructural II son como se describen en la primera realización, o cualquier aspecto de esta, o la segunda realización, o primer o segundo aspecto de esta.

[00118] En un cuarto aspecto de la segunda realización, cada R^{10} es independientemente hidrógeno, amino, halógeno, alquiloC_1-C_4 o haloalquiloC_1-C_4. Los valores y sustituyentes opcionales para las variables restantes son como se describen en la primera realización, o cualquier aspecto de esta, o la segunda realización, o primer a tercer aspectos de esta.

[00119] Una tercera realización de la invención es un compuesto representado por la Fórmula Estructural III o IV:



(III) o



(IV),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

R^{1a} se selecciona de hidrógeno, halógeno, haloalquilo(C_1-C_4), alquilo(C_1-C_4), -O-alquilo(C_1-C_4), -O-haloalquilo(C_1-C_4), carbociclilo(C_3-C_{12}) y heterociclilo(C_3-C_{12}), donde cada alquilo, carbociclilo y heterociclilo está opcionalmente e independientemente sustituido; y

R^{9a} es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

Los valores y valores alternativos para las variables restantes en la Fórmulas Estructurales III y IV y sustituyentes opcionales para todas las variables en la Fórmulas Estructurales III y IV son como se definen en la primera o segunda realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente.

[00120] En un primer aspecto de la tercera realización, R^{1a} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, -CF_3, -CHF_2, -OCH_3 y -$C(CH_3)_3$. Los valores y sustituyentes opcionales para las variables restantes son como se definen en la primera o segunda realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la tercera realización.

[00121] En un segundo aspecto de la tercera realización, R^{1a} se selecciona de fluoro, cloro, -CF_3 y -CHF_2. Los valores y sustituyentes

opcionales para las variables restantes son como se definen en la primera o segunda realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la tercera realización, o primer aspecto de esta.

[00122] En un tercer aspecto de la tercera realización, R^{1a} es cloro o $-CF_3$. Los valores y sustituyentes opcionales para las variables restantes son como se definen en la primera o segunda realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la tercera realización, o primer o segundo aspecto de esta.

[00123] En un cuarto aspecto de la tercera realización, R^{9a} es opcionalmente e independientemente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes y es fenilo o un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los valores y sustituyentes opcionales para las variables restantes son como se definen en la primera o segunda realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la tercera realización, o primer a tercer aspectos de esta.

[00124] En un quinto aspecto de la tercera realización, R^{9a} está sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(C_1-C_4), haloalquilo(C_1-C_4), -C(O)alquilo(C_1-C_4), -C(O)(alquilenC_0-C_4)$NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ y $-C(O)NR^{13}NR^{11}R^{12}$, donde:

R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_4 opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido; y

R^{13} es hidrógeno o alquilo(C_1-C_4) opcionalmente sustituido.

Los valores para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{11}, R^{12} y R^{13}) y sustituyentes opcionales para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{9a}) son como se definen en la primera o segunda realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la tercera realización, o primer a cuarto aspectos de esta.

[00125] En un sexto aspecto de la tercera realización, R^{9a} está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno; alquilo(C_1-C_4); haloalquilo(C_1-C_4); -C(O)alquilo(C_1-C_4); -C(O)(alquileno C_0-C_1)$NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; -$S(O)_2NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; y -C(O)$NHNHR^{12}$, donde R^{12} es un heteroarilo(C_5-C_6) opcionalmente sustituido. Los valores para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{11} y R^{12}) y sustituyentes opcionales para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{9a}) son como se definen en la primera o segunda realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la tercera realización, o los primer a quinto aspectos de esta.

[00126] En un séptimo aspecto de la tercera realización, R^{9a} está sustituido con un sustituyente que se selecciona de -C(O)alquilo(C_1-C_4); -C(O)(alquileno C_0-C_1)$NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; -$S(O)_2NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; y -C(O)$NHNHR^{12}$, donde R^{12} es un heteroarilo(C_5-C_6) opcionalmente sustituido; y está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(C_1-C_4) y haloalquilo(C_1-

C_4). Los valores para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{11} y R^{12}) y sustituyentes opcionales para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{9a}) son como se definen en la primera o segunda realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la tercera realización, o el primer a sexto aspectos de esta.

[00127] En un octavo aspecto de la tercera realización, R^{9a} es:

fenilo o un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

sustituido en la posición meta o para con respecto a su punto de unión con un sustituyente que se selecciona de -C(O)alquilo(C_1-C_4); -C(O)(alquileno C_0-C_1)$NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; -$S(O)_2NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; y -C(O)$NHNHR^{12}$, donde R^{12} es un heteroarilo(C_5-C_6) opcionalmente sustituido; y

opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(C_1-C_4) y haloalquilo(C_1-C_4).

Los valores y sustituyentes opcionales para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{9a}, R^{11} y R^{12}) y sustituyentes opcionales para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{9a}) son como se definen en la primera o segunda realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la tercera realización, o primer a séptimo aspectos de esta.

[00128] En un noveno aspecto de la tercera realización, R^{9a} se selecciona de 4-(morfolinosulfonil)fenilo, 5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilo, 4-(morfolina-4-carbonil)fenilo, 3-(morfolina-4-carbonil)fenilo, 5-acetiltiofen-2-ilo,

4-(2-(pirazin-2-il)hidrazina-1-carbonil)fenilo, 4-(2-morfolinoacetil)fenilo, 4-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)fenilo), 4-(3-metilmorfolina-4-carbonil)fenilo, 4-(3,3-dimetilmorfolina-4-carbonil)fenilo, 4-(2,2-dimetilmorfolina-4-carbonil)fenilo, 4-(2-(piridin-2-il)hidrazina-1-carbonil)fenilo, 4-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenilo, 4-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)fenilo, 4-(3,3-dimetilazetidina-1-carbonil)fenilo, 4-((3-fluoropirrolidin-1-il)sulfonil)fenilo, 4-((3-fluoroazetidin-1-il)sulfonil)fenilo, 5-(morfolina-4-carbonil)piridin-3-ilo, 5-fluoro-6-(morfolina-4-carbonil)piridin-3-ilo, 4-(2-morfolino-2-oxoacetil)fenilo, 2-(morfolina-4-carbonil)pirimidin-5-ilo, 2,5-difluoro-4-(morfolina-4-carbonil)fenilo, 2,3-difluoro-4-(morfolina-4-carbonil)fenilo, 3-fluoro-4-(morfolina-4-carbonil)fenilo, 6-(morfolina-4-carbonil)piridazin-3-ilo, 4-(2-morfolino-2-oxoetil)fenilo, 4-aminocarbonilfenilo, 2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)benzofuran-2-ilo, y 2-metil-1,3-dioxoisoindolin-5-ilo. Los valores y sustituyentes opcionales para las variables restantes son como se definen en la primera o segunda realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la tercera realización, o primer a octavo aspectos de esta.

[00129] En un décimo aspecto de la tercera realización:

R^{1a} se selecciona de hidrógeno, halógeno, haloalquilo(C_1-C_4), alquilo(C_1-C_4) opcionalmente sustituido, y -O-alquilo(C_1-C_4) opcionalmente sustituido; y

R^{9a} es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. Los valores para las variables restantes y sustituyentes opcionales para todas las variables son como se definen en la primera o segunda realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la tercera realización, o primer a noveno aspectos de esta.

[00130] En un décimo primer aspecto de la tercera realización:

R^{1a} se selecciona de carbociclilo(C_3-C_{12}) opcionalmente sustituido y heterociclilo(C_3-C_{12}) opcionalmente sustituido; y

R^{9a} es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. Los valores para las variables restantes y sustituyentes opcionales

para todas las variables son como se definen en la primera o segunda realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la tercera realización, o primer a décimo aspectos de esta.

[00131] En un décimo segundo aspecto de la tercera realización, R^{1a} se selecciona de arilo(C_6-C_{12}) opcionalmente sustituido y heteroarilo(C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido. Los valores para las variables restantes y sustituyentes opcionales para todas las variables son como se definen en la primera o segunda realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la tercera realización, o primer a décimo primer de esta.

[00132] En un décimo tercer aspecto de la tercera realización, R^{1a} se selecciona de fenilo opcionalmente sustituido y heteroarilo(C_6) opcionalmente sustituido. Los valores para las variables restantes y sustituyentes opcionales para todas las variables son como se definen en la primera o segunda realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la tercera realización, o primer a décimo segundo aspectos de esta.

[00133] En un décimo cuarto aspecto de la tercera realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula Estructural III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los valores y valores alternativos y sustituyentes opcionales para las variables en la Fórmula Estructural III son como se definen en la primera o segunda realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la tercera realización, o primer a décimo tercer aspectos de esta.

[00134] En un décimo quinto aspecto de la tercera realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula Estructural IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los valores y valores alternativos y sustituyentes opcionales para las variables en la Fórmula Estructural IV son como se definen en la primera o segunda realización, o cualquier aspecto de lo

que figura anteriormente, o la tercera realización, o primer a décimo tercer aspectos de esta.

[00135] En un décimo sexto aspecto de la tercera realización:

R^{1a} se selecciona de hidrógeno, halógeno, haloalquilo(C_1-C_4), alquilo(C_1-C_4), -O-alquilo(C_1-C_4), carbociclilo(C_3-C_{12}) y heterociclilo(C_3-C_{12}), donde cada alquilo, carbociclilo y heterociclilo está opcionalmente e independientemente sustituido; y

R^{9a} es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. Los valores para las variables restantes y sustituyentes opcionales para todas las variables son como se definen en la primera o segunda realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la tercera realización, o primer a décimo quinto aspectos de esta.

[00136] En un décimo séptimo aspecto de la tercera realización, R^{9a} es:

fenilo o un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

sustituido en la posición meta o para con respecto a su punto de unión con un sustituyente que se selecciona de -C(O)alquilo(C_1-C_4); -C(O)(alquileno C_0-C_1)$NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; -$S(O)_2NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; y -C(O)$NHNHR^{12}$, donde R^{12} es un heteroarilo(C_5-C_6) opcionalmente sustituido; y

opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(C_1-C_4) y haloalquilo(C_1-C_4).

Los valores para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{9a}, R^{11} y R^{12}) y sustituyentes opcionales para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{9a}) son como se definen en la primera o segunda realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la tercera realización, o primer a décimo sexto aspectos de esta.

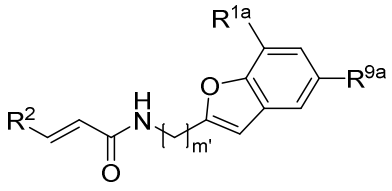
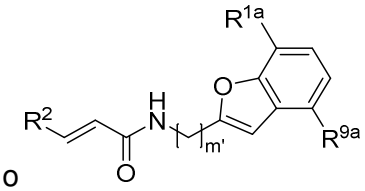
[00137] En un décimo octavo aspecto de la tercera realización, el heterocililo formado mediante R^{11} y R^{12}, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 (preferentemente, 1 o 2) sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, hidroxilo, haloalquilo(C_1-C_3), alquilo(C_1-C_3) y alcoxi(C_1-C_3). Los valores para todas las variables y sustituyentes opcionales para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{11} y R^{12}) son como se definen en la primera o segunda realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la tercera realización, o primer a décimo séptimo aspectos de esta.

[00138] En un décimo noveno aspecto de la tercera realización, el heterocililo formado mediante R^{11} y R^{12}, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo (por ejemplo, fluoro), alquilo(C_1-C_3), haloalquilo(C_1-C_3) (por ejemplo, trifluorometilo), hidroxi, alcoxi(C_1-C_3) (por ejemplo, metoxi) y haloalcoxi(C_1-C_3) (por ejemplo, trifluorometoxi). Los valores para todas las variables y sustituyentes opcionales para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{11} y R^{12}) son como se definen en la primera o segunda realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la tercera realización, o primer a décimo octavo aspectos de esta.

[00139] En un vigésimo aspecto de la tercera realización, el carbociclilo o heterociclilo de R^{1a} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo (por ejemplo,

fluoro, cloro), ciano, alquilo(C_1-C_3), haloalquilo(C_1-C_3) (por ejemplo, trifluorometilo), hidroxi, alcoxi(C_1-C_3) (por ejemplo, metoxi) y haloalcoxi(C_1-C_3) (por ejemplo, trifluorometoxi). Los valores para todas las variables y sustituyentes opcionales para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{1a}) son como se definen en la primera o segunda realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la tercera realización, o primer a décimo noveno aspectos de esta.

[00140] Una cuarta realización de la invención es un compuesto representado por la Fórmula Estructural V o VI:


(V) o

(VI),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde m' es 1 o 2. Los valores y valores alternativos y sustituyentes opcionales para las variables restantes son como se describen en la tercera a cuarta realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente.

[00141] En un primer aspecto de la cuarta realización, R^{1a} se selecciona de fluoro, cloro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)_3$ y $-OCH_3$; y R^{9a} es opcionalmente e independientemente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes y es fenilo o un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los valores para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{1a} y R^{9a}) y sustituyentes opcionales para todas las variables son como se definen en la primera a tercera realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la cuarta realización.

[00142] En un segundo aspecto de la cuarta realización, R^{9a} es:

fenilo o un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

sustituido en la posición meta o para con respecto a su punto de unión con un sustituyente que se selecciona de -C(O)alquilo(C_1-C_4); -C(O)(alquileno C_0-C_1)$NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; -$S(O)_2NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; y -C(O)$NHNHR^{12}$, donde R^{12} es un heteroarilo(C_5-C_6) opcionalmente sustituido; y

opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(C_1-C_4) y haloalquilo(C_1-C_4).

Los valores para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{9a}, R^{11} y R^{12}) y sustituyentes opcionales para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{9a}) son como se definen en la primera a tercera realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la cuarta realización, o primer aspecto de esta.

[00143] En un tercer aspecto de la cuarta realización, R^2 es piridinilo opcionalmente sustituido. Los valores para las variables restantes y sustituyentes opcionales para todas las variables son como se definen en la primera a tercera realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la cuarta realización, o primer o segundo aspecto de esta.

[00144] En un cuarto aspecto de la cuarta realización, R^{9a} se selecciona de 4-(morfolinosulfonil)fenilo, 5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilo, 4-(morfolina-4-carbonil)fenilo, 3-(morfolina-4-carbonil)fenilo, 5-acetiltiofen-2-ilo, 4-(2-(pirazin-2-il)hidrazina-1-carbonil)fenilo, 4-(2-morfolinoacetil)fenilo, 4-(3,3-

difluoroazetidina-1-carbonil)fenilo), 4-(3-metilmorfolina-4-carbonil)fenilo, 4-(3,3-dimetilmorfolina-4-carbonil)fenilo, 4-(2,2-dimetilmorfolina-4-carbonil)fenilo, 4-(2-(piridin-2-il)hidrazina-1-carbonil)fenilo, 4-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenilo, 4-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)fenilo, 4-(3,3-dimetilazetidina-1-carbonil)fenilo, 4-((3-fluoropirrolidin-1-il)sulfonil)fenilo, 4-((3-fluoroazetidin-1-il)sulfonil)fenilo, 5-(morfolina-4-carbonil)piridin-3-ilo, 5-fluoro-6-(morfolina-4-carbonil)piridin-3-ilo, 4-(2-morfolino-2-oxoacetil)fenilo, 2-(morfolina-4-carbonil)pirimidin-5-ilo, 2,5-difluoro-4-(morfolina-4-carbonil)fenilo, 2,3-difluoro-4-(morfolina-4-carbonil)fenilo, 3-fluoro-4-(morfolina-4-carbonil)fenilo, 6-(morfolina-4-carbonil)piridazin-3-ilo, y 4-(2-morfolino-2-oxoetil)fenilo. Los valores y sustituyentes opcionales para las variables restantes son como se definen en la primera a tercera realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la cuarta realización, o primer a tercer aspectos de esta.

[00145] En un quinto aspecto de la cuarta realización, m' es 1. Los valores y sustituyentes opcionales para las variables restantes son como se definen en la primera a tercera realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la cuarta realización, o primer a cuarto aspectos de esta.

[00146] En un sexto aspecto de la cuarta realización, R^2 se selecciona de 6-aminopiridin-3-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, y tiazol-4-ilo. Los valores y sustituyentes opcionales para las variables restantes son como se definen en la primera a tercera realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la cuarta realización, o primer a quinto aspectos de esta.

[00147] En un séptimo aspecto de la cuarta realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula Estructural V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los valores y valores alternativos y sustituyentes opcionales para las variables en la Fórmula Estructural V son como se definen en la primera a tercera realización, o cualquier aspecto de lo

que figura anteriormente, o la cuarta realización, o primer a sexto aspectos de esta.

[00148] En un octavo aspecto de la cuarta realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula Estructural VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los valores y valores alternativos y sustituyentes opcionales para las variables en la Fórmula Estructural VI son como se definen en la primera a tercera realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la cuarta realización, o primer a séptimo aspectos de esta.

[00149] En un noveno aspecto de la cuarta realización, R^{1a} se selecciona de fluoro, cloro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)_3$, $-OCH_3$ y $-OCF_3$; y R^{9a} es opcionalmente e independientemente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes y es fenilo o un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los valores para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{1a} y R^{9a}) y sustituyentes opcionales para todas las variables son como se definen en la primera a tercera realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la cuarta realización, o primer a octavo aspectos de esta.

[00150] En un décimo aspecto de la cuarta realización:

m´ es 1 o 2;

R^{1a} es halógeno, haloalquilo(C_1-C_4) (por ejemplo, trifluorometilo), alquilo(C_1-C_4), -O-alquilo(C_1-C_4) (por ejemplo, metoxi), -O-haloalquilo(C_1-C_4) (por ejemplo, trifluorometoxi), arilo(C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido o heteroarilo(C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido; y

R^{9a} es opcionalmente e independientemente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes y es fenilo o un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los valores para las variables restantes (es decir, otras variables que m´, R^{1a}, y R^{9a}) y sustituyentes opcionales para todas las variables son como se

definen en la primera a tercera realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la cuarta realización, o primer a noveno aspectos de esta.

[00151] En un décimo primer aspecto de la cuarta realización, R^{9a} está sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(C_1-C_4), haloalquilo(C_1-C_4), -C(O)alquilo(C_1-C_4), -C(O)(alquilenoC$_0$-C_4)$NR^{11}R^{12}$, -$S(O)_2NR^{11}R^{12}$ y -$C(O)NR^{13}NR^{11}R^{12}$, donde:

R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno, alquiloC$_1$-C_4 opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido; y

R^{13} es hidrógeno o alquilo(C_1-C_4) opcionalmente sustituido.

Los valores para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{11}, R^{12} y R^{13}) y sustituyentes opcionales para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{9a}) son como se definen en la primera a tercera realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la cuarta realización, o primer a décimo aspectos de esta.

[00152] En un décimo segundo aspecto de la cuarta realización, R^{9a} está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno; alquilo(C_1-C_4); haloalquilo(C_1-C_4); -C(O)alquilo(C_1-C_4); -C(O)(C_1-C_1 alquileno)$NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; -$S(O)_2NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; y -$C(O)NHNHR^{12}$, donde R^{12} es un heteroarilo(C_5-C_6) opcionalmente sustituido.

Los valores para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{11} y R^{12}) y sustituyentes opcionales para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{9a}) son como se definen en la primera a tercera realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la cuarta realización, o primer a décimo primer de esta.

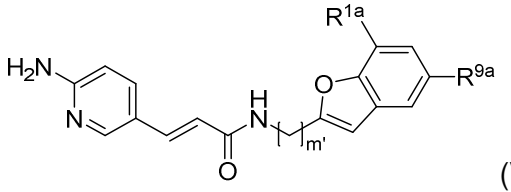
[00153] En un décimo tercer aspecto de la cuarta realización, R^{9a} está sustituido con un sustituyente que se selecciona de -C(O)alquilo(C_1-C_4); -C(O)(alquileno C_0-C_1)$NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; -$S(O)_2NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido; y -C(O)$NHNHR^{12}$, donde R^{12} es un heteroarilo(C_5-C_6) opcionalmente sustituido; y está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(C_1-C_4) opcionalmente sustituido y haloalquilo(C_1-C_4). Los valores para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{11} y R^{12}) y sustituyentes opcionales para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{9a}) son como se definen en la primera a tercera realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la cuarta realización, o primer a décimo segundo aspectos de esta.

[00154] En un décimo cuarto aspecto de la cuarta realización, el heterocililo formado mediante R^{11} y R^{12}, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, hidroxilo, haloalquilo(C_1-C_3), alquilo(C_1-C_3) y alcoxi(C_1-C_3). Los valores para todas las variables y sustituyentes opcionales para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{11} y R^{12}) son como se definen en la primera a tercera

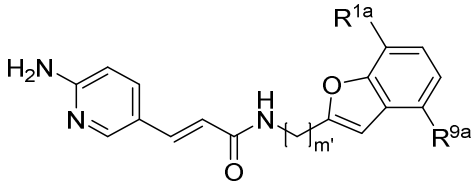
realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la cuarta realización, o primer a décimo tercer aspectos de esta.

[00155] En un décimo quinto aspecto de la cuarta realización, el heterocililo formado mediante R^{11} y R^{12}, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo (por ejemplo, fluoro), alquilo(C_1-C_3), haloalquilo(C_1-C_3) (por ejemplo, trifluorometilo), hidroxi, alcoxi(C_1-C_3) (por ejemplo, metoxi) y haloalcoxi(C_1-C_3) (por ejemplo, trifluorometoxi). Los valores para todas las variables y sustituyentes opcionales para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{11} y R^{12}) son como se definen en la primera a tercera realización, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la cuarta realización, o primer a décimo tercer aspectos de esta.

[00156] Una quinta realización de la invención es un compuesto representado por la Fórmula Estructural VII o VIII:



(VII) o



(VIII),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los valores y valores alternativos y sustituyentes opcionales para las variables en la Fórmulas Estructurales VII y VIII son como se describen en las primera a quinta realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente.

[00157] En un primer aspecto de la quinta realización, R^{1a} se selecciona de cloro, $-CF_3$, y $-OCH_3$. Los valores y sustituyentes opcionales para

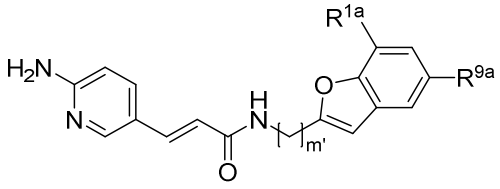
las variables restantes son como se definen en las primera a cuarta realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la quinta realización.

[00158] En un segundo aspecto de la quinta realización, R^{9a} se selecciona de 4-(morfolinosulfonil)fenilo, 5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilo, 4-(morfolina-4-carbonil)fenilo, y 3-(morfolina-4-carbonil)fenilo. Los valores y sustituyentes opcionales para las variables restantes son como se definen en las primera a cuarta realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la quinta realización, o primer aspecto de esta.

[00159] En un tercer aspecto de la quinta realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula Estructural VII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los valores y valores alternativos y sustituyentes opcionales para las variables en la Fórmula Estructural VII son como se definen en las primera a cuarta realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la quinta realización, o primer o segundo aspecto de esta.

[00160] En un cuarto aspecto de la quinta realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula Estructural VIII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los valores y valores alternativos y sustituyentes opcionales para las variables en la Fórmula Estructural VIII son como se definen en las primera a cuarta realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la quinta realización, o primer o segundo aspecto de esta.

[00161] Una sexta realización de la invención es un compuesto representado por la Fórmula Estructural VII:



(VII),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

m´ es 1 o 2;

R^{1a} es halógeno, haloalquilo(C_1-C_4) (por ejemplo, trifluorometilo), alquilo(C_1-C_4), -O-alquilo(C_1-C_4) (por ejemplo, metoxi), -O-haloalquilo(C_1-C_4) (por ejemplo, trifluorometoxi), arilo(C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido o heteroarilo(C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido; y

R^{9a} es opcionalmente e independientemente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes y es fenilo o un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los sustituyentes opcionales para las variables R^{1a} y R^{9a} son como se definen en las primera a quinta realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente.

[00162] En un primer aspecto de la sexta realización, R^{1a} es un arilo C_6 opcionalmente sustituido o un heteroarilo(C_5-C_6) opcionalmente sustituido. Los valores para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{1a}) y sustituyentes opcionales para todas las variables son como se definen en las primera a quinta realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la sexta realización.

[00163] En un segundo aspecto de la sexta realización, R^{1a} es un fenilo opcionalmente sustituido. Los valores para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{1a}) y sustituyentes opcionales para todas las variables son como se definen en las primera a quinta realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la sexta realización, o primer aspecto de esta.

[00164] En un tercer aspecto de la sexta realización, R^{1a} es un heteroarilo C_{5-6} opcionalmente sustituido. Los valores para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{1a}) y sustituyentes opcionales para todas las variables son como se definen en las primera a quinta realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la sexta realización, o primer o segundo aspecto de esta.

[00165] En un cuarto aspecto de la sexta realización, R^{1a} es piridina opcionalmente sustituida. Los valores para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{1a}) y sustituyentes opcionales para todas las variables son como se definen en las primera a quinta realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la sexta realización, o primer a tercer aspectos de esta.

[00166] En un quinto aspecto de la sexta realización, m´ es 1. Los valores y sustituyentes opcionales para las variables restantes son como se definen en las primera a quinta realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la sexta realización, o primer a cuarto aspectos de esta.

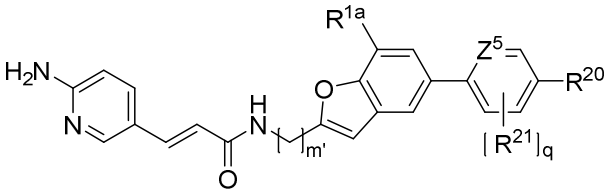
[00167] En un sexto aspecto de la sexta realización, R^{1a} es halógeno, haloalquilo(C_1-C_4) (por ejemplo, trifluorometilo), alquilo(C_1-C_4), -O-alquilo(C_1-C_4) (por ejemplo, metoxi) u -O-haloalquilo(C_1-C_4) (por ejemplo, trifluorometoxi). Los valores y sustituyentes opcionales para las variables restantes son como se definen en las primera a quinta realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la sexta realización, o primer a quinto aspectos de esta.

[00168] En un séptimo aspecto de la sexta realización, R^{1a} es arilo(C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido o heteroarilo(C_5-C_{12}) opcionalmente sustituido. Los valores para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{1a}) y sustituyentes opcionales para todas las variables son como se definen en las primera a quinta realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la sexta realización, o primer a sexto aspectos de esta.

[00169] En un octavo aspecto de la sexta realización, el arilo o heteroarilo (por ejemplo, (C_5-C_{12})arilo, heteroarilo(C_5-C_{12}), heteroarilo(C_5-C_6), fenilo, piridinilo) de R^{1a} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo (por ejemplo, fluoro, cloro), ciano, alquilo(C_1-C_3), haloalquilo(C_1-C_3) (por ejemplo, trifluorometilo), hidroxi, alcoxi(C_1-C_3) (por ejemplo, metoxi) y haloalcoxi(C_1-C_3) (por ejemplo,

trifluorometoxi). Los valores para todas las variables y sustituyentes opcionales para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{1a}) son como se definen en las primera a quinta realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la sexta realización, o primer a séptimo aspectos de esta.

[00170] Una séptima realización de la invención es un compuesto representado por la Fórmula Estructural IX:



(IX),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

m´ es 1 o 2;

R^{1a} es halógeno, haloalquilo(C_1-C_4) (por ejemplo, trifluorometilo), alquilo(C_1-C_4), -O-alquilo(C_1-C_4) (por ejemplo, metoxi), -O-haloalquilo(C_1-C_4) (por ejemplo, trifluorometoxi), arilo(C_5-C_{15}) opcionalmente sustituido o heteroarilo(C_5-C_{15}) opcionalmente sustituido;

Z^5 es -N- o -C(H)-;

R^{20} es alquilo(C_1-C_4), haloalquilo(C_1-C_4), -O-(alquilenoC$_0$-C_4)carbociclilo, -O-(alquilenoC$_0$-C_4)heterociclilo, -C(H)(OH)-carbociclilo, -C(H)(OH)-heterociclilo, -C(H)(CH_3)-carbociclilo, -C(H)(CH_3)-heterociclilo, -C(O)alquilo(C_1-C_4), -C(S)alquilo(C_1-C_4), -C(O)(alquilenoC$_0$-C_4)$NR^{11}R^{12}$, -C(S)(alquilenoC$_0$-C_4)$NR^{11}R^{12}$, -S(O)$_2$alquilo(C_1-C_4), -S(O)$_2$$NR^{11}R^{12}$ o -C(O)$NR^{13}NR^{11}R^{12}$, donde:

R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno, alquiloC$_1$-C_4 opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido; y

R^{13} es hidrógeno o alquilo(C_1-C_4) opcionalmente sustituido;

cada R^{21}, si está presente, es independientemente halo; y

q es 0, 1, 2, 3 o 4 si Z^5 es -C(H)- y 0, 1, 2 o 3 si Z^5 es -N-. Los valores alternativos y sustituyentes opcionales para las variables en la Fórmula Estructural IX son como se describen en las primera a sexta realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente.

[00171] En un primer aspecto de la séptima realización, q es 0, 1 o 2, preferentemente, 0 o 1. Los valores y sustituyentes opcionales para las variables restantes son como se definen en las primera a sexta realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la séptima realización.

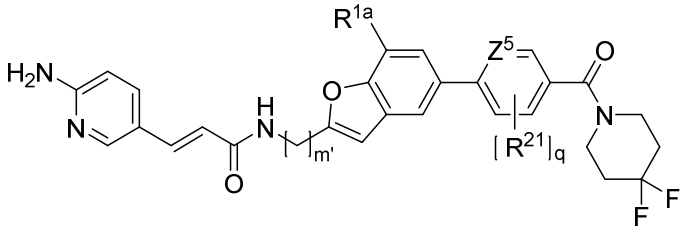
[00172] En un segundo aspecto de la séptima realización, R^{21}, en cada caso y si está presente, es fluoro. Los valores y sustituyentes opcionales para las variables restantes son como se definen en las primera a sexta realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la séptima realización, o primer aspecto de esta.

[00173] En un tercer aspecto de la séptima realización, R^{20} es -C(O)(alquilenoC_0-C_4)$NR^{11}R^{12}$ o -C(S)(alquilenoC_0-C_4)$NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo(C_3-C_7) opcionalmente sustituido que tiene 1 o 2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los valores para las variables restantes (es decir, otras variables que R^{20}, R^{11} y R^{12}) y sustituyentes opcionales para todas las variables son como se definen en las primera a sexta realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la séptima realización, o primer o segundo aspecto de esta.

[00174] En un cuarto aspecto de la séptima realización, Z^5 es -C(H)-. Los valores y sustituyentes opcionales para las variables restantes son como se definen en las primera a sexta realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la séptima realización, o primer a tercer aspectos de esta.

[00175] En un quinto aspecto de la séptima realización, Z^5 es -N-. Los valores y sustituyentes opcionales para las variables restantes son como se definen en las primera a sexta realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la séptima realización, o primer a cuarto aspectos de esta.

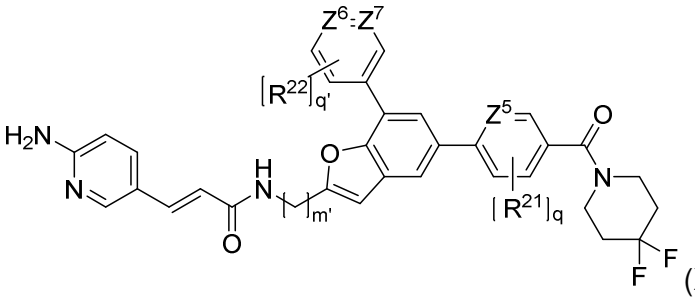
[00176] En un sexto aspecto de la séptima realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula Estructural X:



(X),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los valores y valores alternativos y sustituyentes opcionales para las variables en la Fórmula Estructural X son como se describen en las primera a sexta realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la séptima realización, o primer a quinto aspectos de esta.

[00177] Una octava realización es un compuesto representado por la Fórmula Estructural XI:



(XI),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

m´ es 1 o 2, preferentemente 1;

Z^5 es -N- o -C(H)-;

cada uno de Z^6 y Z^7 es independientemente -N- o -C(H)-, preferentemente -C(H)-, donde no más de uno de Z^6 y Z^7 es nitrógeno;

cada R^{21}, si está presente, es independientemente halo (por ejemplo, fluoro);

cada R^{22}, si está presente, es independientemente halo (por ejemplo, fluoro, cloro), ciano, alquilo(C_1-C_3), haloalquilo(C_1-C_3) (por ejemplo, trifluorometilo), hidroxi, alcoxi(C_1-C_3) (por ejemplo, metoxi) o haloalcoxi(C_1-C_3) (por ejemplo, trifluorometoxi), preferentemente halo;

q es 0, 1, 2, 3 o 4 si Z^5 es -C(H)- y 0, 1, 2 o 3 si Z^5 es -N-; y

q´ es 0, 1, 2 o 3, preferentemente 0, 1 o 2, más preferentemente 0 o 1.

Los valores y valores alternativos para las variables restantes en la Fórmula Estructural XI son como se describen en las primera a séptima realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente.

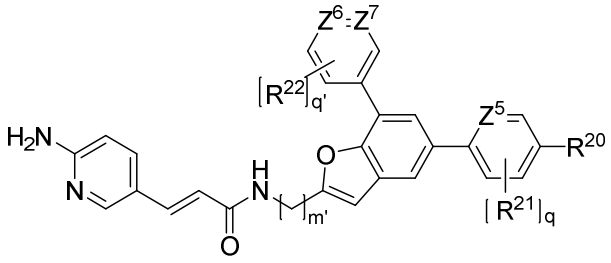
[00178] En un primer aspecto de la octava realización, Z^6 y Z^7 son cada uno -C(H)-. Los valores para las variables restantes son como se describen en las primera a séptima realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la octava realización.

[00179] En un segundo aspecto de la octava realización, Z^6 es -N- y Z^7 es -C(H)-. Los valores para las variables restantes son como se

describen en las primera a séptima realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la octava realización, de primer aspecto de esta.

[00180] En un tercer aspecto de la octava realización, Z^6 es -C(H)- y Z^7 es -N-. Los valores para las variables restantes son como se describen en las primera a séptima realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente, o la octava realización, de primer o segundo aspecto de esta.

[00181] Una novena realización es un compuesto representado por la Fórmula Estructural XII:



(XII),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

m´ es 1 o 2, preferentemente 1;

Z^5 es -N- o -C(H)-;

cada uno de Z^6 y Z^7 es independientemente -N- o -C(H)-, preferentemente -C(H)-, donde no más de uno de Z^6 y Z^7 es nitrógeno;

R^{20} es alquilo(C_1-C_4), haloalquilo(C_1-C_4), -O-(alquilenoC_0-C_4)carbociclilo, -O-(alquilenoC_0-C_4)heterociclilo, -C(H)(OH)-carbociclilo, -C(H)(OH)-heterociclilo, -C(H)(CH_3)-carbociclilo, -C(H)(CH_3)-heterociclilo, -C(O)alquilo(C_1-C_4), -C(S)alquilo(C_1-C_4), -C(O)(alquilenoC_0-C_4)$NR^{11}R^{12}$, -C(S)(alquilenoC_0-C_4)$NR^{11}R^{12}$, -$S(O)_2$alquilo(C_1-C_4), -$S(O)_2NR^{11}R^{12}$ o -C(O)$NR^{13}NR^{11}R^{12}$, donde:

R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno, alquiloC_1-C_4 opcionalmente sustituido, carbociclilo

opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido; o

R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido; y

R^{13} es hidrógeno o alquilo(C_1-C_4) opcionalmente sustituido;

cada R^{21}, si está presente, es independientemente halo (por ejemplo, fluoro);

cada R^{22}, si está presente, es independientemente halo (por ejemplo, fluoro, cloro), ciano, alquilo(C_1-C_3), haloalquilo(C_1-C_3) (por ejemplo, trifluorometilo), hidroxi, alcoxi(C_1-C_3) (por ejemplo, metoxi) o haloalcoxi(C_1-C_3) (por ejemplo, trifluorometoxi), preferentemente halo;

q es 0, 1, 2, 3 o 4 si Z^5 es -C(H)- y 0, 1, 2 o 3 si Z^5 es -N-; y

q´ es 0, 1, 2 o 3, preferentemente 0, 1 o 2, más preferentemente 0 o 1.

Los valores alternativos y sustituyentes opcionales para las variables en la Fórmula Estructural XII son como se describen en las primera a octava realizaciones, o cualquier aspecto de lo que figura anteriormente.

[00182] Compuestos ejemplares se exponen en la Tabla 1.

Formulación y administración

[00183] Otra realización de la invención es una composición que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, una composición de la invención se formula para la administración a un paciente en necesidad de la composición. En algunas realizaciones, una composición de la invención se formula para administración oral, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o dermatológica a un paciente en necesidad de dicha composición.

[00184] Como se usa en la presente, el término "paciente" significa un animal. En algunas realizaciones, el animal es un mamífero. En ciertas realizaciones, el paciente es un paciente veterinario (es decir, un paciente mamífero no humano). En algunas realizaciones, el paciente es un perro. En otras realizaciones, el paciente es un ser humano.

[00185] La frase "farmacéuticamente o farmacológicamente aceptable" se refiere a composiciones y entidades moleculares que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción perjudicial cuando se administran a un animal o un ser humano, según corresponda. Para la administración humana, las preparaciones deben cumplir con las normas de esterilidad, pirogenicidad, y seguridad y pureza generales requeridas por la Oficina de Estándares Biológicos de la Dirección de Alimentos y Fármacos de los EE.UU. (FDA).

[00186] La frase "vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable " se refiere a un vehículo, adyuvante o portador no tóxico, que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para proporcionar una cantidad terapéutica del compuesto. Los vehículos, adyuvantes o portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones de la presente invención incluyen, a modo no taxativo, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, como albúmina de suero humano, sustancias tamponantes, como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos saturados vegetales, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato potásico, cloruro sódico, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de polietileno-polioxipropileno de bloque, polietilenglicol y grasa de lana.

[00187] Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral (incluso subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica), por pulverizador de inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. En algunas realizaciones, los compuestos o las composiciones proporcionadas se administran por vía intravenosa y/o intraperitoneal.

[00188] El término "parenteral", como se usa en la presente, incluye inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraocular, intravítrea, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional, intrahepática, intralesional intraperitoneal e intracraneal o técnicas de infusión. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, subcutánea, intraperitoneal o intravenosa.

[00189] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, lo que incluye, a modo no taxativo, cápsulas, tabletas, suspensiones, dispersiones y soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Por lo general, también se añaden agentes lubricantes, como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsulas, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz secado. Cuando se requieren suspensiones y/o emulsiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se puede suspender o disolver en una fase oleosa y se combina con agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

[00190] En algunas realizaciones, se realiza una formulación oral para la liberación inmediata o la liberación sostenida/retardada.

[00191] Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En dichas formas

de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o extendedores, como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes, como carboximetilcelulosa, alginato, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia, c) humectantes, como glicerol, d) agentes disgregantes, como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico , ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardantes de solución, como parafina, f) aceleradores de la absorción, como sales de amonio cuaternario, g) agentes humectantes, como alcohol de acetilo y monoestearato de glicerol, h) absorbentes, como caolín y arcilla de bentonita y i) lubricantes, como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de estos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

[00192] Las composiciones adecuadas para la administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, grageas y pastillas, donde el ingrediente activo se formula con un vehículo, como azúcar y acacia, tragacanto o gelatina y glicerina.

[00193] Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras, mediante el uso de excipientes, como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas, como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden tener una composición tal que liberen el o los ingredientes activos únicamente o preferentemente en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una

manera retardada. Entre los ejemplos de las composiciones de fijación que pueden usarse se incluyen sustancias poliméricas y ceras.

[00194] Un compuesto de la invención también puede estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes, como se señaló anteriormente. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto de la invención se puede mezclar con al menos un diluyente inerte, como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de compresión y otros ayudantes de compresión, estearato de magnesio y celulosa microcristalina.

[00195] Las composiciones para administración oral pueden diseñarse para proteger el ingrediente activo contra la degradación a medida que pasa a través del tracto alimentario, por ejemplo, mediante un revestimiento externo de la formulación en un comprimido o una cápsula.

[00196] En otra realización, un compuesto de la invención se puede proporcionar en una composición de liberación extendida (o "retrasada" o "sostenida"). Esta composición de liberación retardada comprende un compuesto de la invención en combinación con un componente de liberación retardada. Dicha composición permite la liberación de un compuesto proporcionado en el tracto gastrointestinal inferior, por ejemplo, en el intestino delgado, el intestino grueso, el colon y/o el recto. En ciertas realizaciones, la composición de liberación retardada que comprende un compuesto de la invención comprende además un recubrimiento entérico o dependiente de pH, como ftalato de acetato de celulosa y otros ftalatos (por ejemplo, ftalato de acetato de polivinilo, metacrilatos (Eudragits)). Alternativamente, la composición de liberación retardada proporciona liberación controlada en el intestino delgado y/o colon mediante la provisión de revestimientos de metacrilato sensibles al pH, microesferas poliméricas sensibles al pH o polímeros que se someten a degradación por hidrólisis. La composición de

liberación retardada se puede formular con excipientes o recubrimientos hidrófobos o gelificantes. La administración colónica se puede proporcionar además por medio de recubrimientos que son digeridos por enzimas bacterianas, como la amilosa o la pectina, por polímeros dependientes del pH, por tapones de hidrogel que se hinchan con el tiempo (Pulsincap), por recubrimientos de hidrogel dependientes del tiempo y/o por ácido acrílico vinculado a recubrimientos con enlaces azoaromáticos.

[00197] En ciertas realizaciones, la composición de liberación retardada de la presente invención comprende hipromelosa, celulosa microcristalina y un lubricante. La mezcla de un compuesto de la invención, hipromelosa y celulosa microcristalina se puede formular en un comprimido o una cápsula para administración oral. En ciertas realizaciones, la mezcla se granula y se prensa en comprimidos.

[00198] Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar a partir de la mezcla de un compuesto de la invención con un excipiente no irritante adecuado que se encuentra en estado sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

[00199] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de estala presente invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluso enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

[00200] La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase más arriba) o en una

formulación de enema adecuada. También se pueden utilizar parches tópicos transdérmicos.

[00201] Para otras aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención pueden formularse en una pomada adecuada, que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, a modo no taxativo, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua y potenciadores de la penetración. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención pueden formularse en una loción o crema adecuada, que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. farmacéuticamente aceptables. Alternativamente, la composición farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada, que contiene el componente activo suspendido o disuelto en un vehículo con agentes emulsificantes adecuados. En algunas realizaciones, los vehículos adecuados incluyen, a modo no taxativo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de cetil ésteres, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. En algunas realizaciones, los vehículos adecuados incluyen, a modo no taxativo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de cetil ésteres, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua y potenciadores de la penetración.

[00202] Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica, de pH ajustado o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica, de pH ajustado, ya sea con o sin un conservante, como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada, como petrolato.

[00203] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de conformidad con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, mediante el empleo de alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

[00204] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se formulan para administración oral.

[00205] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se formulan para administración intraperitonal.

[00206] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se formulan para administración tópica.

[00207] La cantidad de compuestos de la presente invención que se pueden combinar con los vehículos para producir una composición en una forma de dosificación única variará en función del huésped tratado, el modo particular de administración y la actividad del compuesto empleado. Preferiblemente, las composiciones deben formularse de modo que una dosificación de entre 0.01 - 100 mg/kg peso corporal/día del inhibidor se pueda administrar a un paciente que recibe la composición.

[00208] También debe entenderse que una dosificación y un régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluso la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de

fármacos, el juicio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se trata. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

[00209] Otros vehículos, adyuvantes y portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéutica de la presente invención incluyen, a modo no taxativo, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS), como succinato d-α-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos usadosen formas de dosificación farmacéuticas, como Tweens u otras matrices de liberación polimérica similares, proteínas séricas, como albúmina de suero humano, sustancias tamponantes, como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos saturados vegetales, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato potásico, cloruro sódico, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de polietileno-polioxipropileno de bloque, polietilenglicol y grasa de lana. Las ciclodextrinas, como α-, β-, y γ-ciclodextrina o derivados químicamente modificados, como ciclodextrinas hidroxialquilo, incluso 2 y 3-hidroxipropil-□β-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados también pueden usarse convenientemente para mejorar la administración de los compuestos descritos en la presente.

[00210] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran preferiblemente mediante administración oral o por inyección. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener cualquier vehículo, adyuvante o portador convencional farmacéuticamente aceptable no tóxico. En algunos casos, el pH de la formulación se puede ajustar

con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de suministro.

[00211] Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión puede formularse de conformidad con técnicas conocidas en la técnica a partir de agentes de dispersión o agentes humectantes adecuados (como Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol. Los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse incluyen manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión. Con este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluso mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, como ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietilados. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares, que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, como emulsiones y/o suspensiones. A los fines de la formulación, también se pueden usar otros tensioactivos usados comúnmente, como Tweens o Spans y/u otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad similares, que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.

[00212] Cuando las composiciones de la presente invención comprenden una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en la

presente y uno o más agentes adicionales terapéuticos o profilácticos, tanto el compuesto como el agente adicional deben estar presentes a niveles de dosificación de entre aproximadamente 1 a 100% y, más preferiblemente, entre aproximadamente 5 a 95% de la dosis administrada normalmente en un régimen de monoterapia. El o los agentes adicionales pueden administrarse, como parte de un régimen de dosis múltiple, en forma separada de los compuestos de la presente invención. Alternativamente, el o los agentes adicionales pueden ser parte de una sola forma de dosificación, mezclados junto con el compuesto de la presente invención en una única composición.

[00213] Los compuestos descritos en la presente pueden, por ejemplo, administrarse por inyección, por vía intravenosa, intraarterial, intraocular, intravítrea, subdérmica, oral, bucal, nasal, transmucosa, tópica, en una preparación oftálmica o por inhalación, con una dosificación que varía de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal o, alternativamente, en una dosis que varía de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o de conformidad con los requisitos del fármaco en particular. Los métodos de la presente contemplan la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o una composición de este, para lograr el efecto deseado o indicado. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administrarán de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 6 veces al día o, alternativamente, como una infusión continua. Dicha administración se puede usar como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un vehículo para producir una forma de dosificación única variará en función del huésped tratado y el modo particular de administración. Una preparación típica contendrá de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% de compuesto activo (p/p). Alternativamente, una preparación puede contener de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% de compuesto activo.

[00214] Se pueden requerir dosis menores o mayores que las citadas anteriormente. Una dosificación y un régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluso la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y el curso de la enfermedad, la afección o los síntomas, la disposición del paciente respecto de la enfermedad, la afección o los síntomas y el juicio del médico tratante.

[00215] Tras la mejora de la condición de un paciente, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, una composición o una combinación de la presente invención, si es necesario. Posteriormente, la dosis y frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, a un nivel en el que la condición mejorada se mantiene cuando los síntomas se han aliviado hasta el nivel deseado. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir un tratamiento intermitente a largo plazo ante la recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Uso de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

[00216] Como se usa en la presente, trastorno o afección "mediada por PAK" significa cualquier enfermedad u otra condición perjudicial en la que una o más quinasas activadas por p21 (PAK) desempeñan un papel. Por consiguiente, otra realización de la presente invención se refiere al tratamiento, por ejemplo, disminuir la gravedad, de un trastorno o una afección mediada por PAK. Los trastornos mediados por PAK incluyen el cáncer, las enfermedades neurodegenerativas y las enfermedades del sistema inmunitorio. Los ejemplos de trastornos mediados por PAK se exponen en detalle a continuación.

[00217] Las quinasas activadas por P21 (PAK) se pueden clasificar en dos grupos: grupo I y grupo II. El grupo I comprende PAK1, PAK2 y PAK3 y el grupo II comprende PAK4, PAK5 y PAK6. Algunas realizaciones de la

invención se refieren al tratamiento de un trastorno o una afección mediada por PAK del grupo I, por ejemplo, un trastorno o una afección mediada por PAK1, un trastorno o una afección mediada por PAK2, un trastorno o una afección mediada por PAK3 o un trastorno o una afección mediada por una combinación de PAK1, PAK2 y PAK3, por ejemplo, un trastorno o una afección mediada por PAK1 y PAK2, PAK1 y PAK3, PAK2 y PAK3 o PAK1, PAK2 y PAK3. Otras realizaciones de la invención se refieren al tratamiento de un trastorno o una afección mediada por PAK del grupo II, por ejemplo, un trastorno o una afección mediada por PAK4, un trastorno o una afección mediada por PAK5, un trastorno o una afección mediada por PAK6 o un trastorno o una afección mediada por una combinación de PAK4, PAK5 y PAK6, por ejemplo, un trastorno o una afección mediada por PAK4 y PAK5, PAK4 y PAK6, PAK5 y PAK6 o PAK4, PAK5 y PAK6.

[00218] Cuando "PAK" es seguido por un número, como en "PAK4", se designa la isoforma PAK particular que corresponde al número. Como se usa en la presente, trastorno o afección "mediada por PAK4" significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que una o más quinasas activadas por PAK4 desempeñan un papel. Por consiguiente, otra realización de la presente invención se refiere al tratamiento, por ejemplo, disminuir la gravedad, de un trastorno o una afección mediada por PAK4. Los trastornos mediados por PAK4 incluyen el cáncer, las enfermedades neurodegenerativas y las enfermedades del sistema inmunitorio. Los ejemplos de trastornos mediados por PAK4 se exponen en detalle a continuación.

[00219] Los compuestos proporcionados por la presente invención también son útiles como herramientas, por ejemplo, para estudiar la modulación PAK en fenómenos biológicos y patológicos, para estudiar el cáncer o para la identificación y/o evaluación comparativa de los moduladores de PAK. Por consiguiente, en realizaciones particulares, la presente invención proporciona un método para estudiar un efecto de un compuesto descrito en la presente, o

una sal o composición de este, en una muestra. Dicho método comprende poner en contacto una muestra que comprende células en cultivo o uno o más PAK con el compuesto, o la sal o composición de este, y medir el efecto del compuesto, o la sal o composición de este, en las células o en una o más PAK. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente pueden usarse como una sustancia estándar o de control en ensayos de unión de receptores (por ejemplo, ensayos de unión de receptores competitivos) para identificar o evaluar posibles moduladores de PAK o como una herramienta de descubrimiento para probar el rol de la modulación PAK en ciertos trastornos o afecciones, como las que se describen en la presente, incluso cáncer y trastornos o afecciones mediadas por PAK.

[00220] La modulación, por ejemplo la modulación de una o más PAK, se puede lograr a través de ligandos, particularmente ligandos PAK, que actúan, por ejemplo, como agonistas, agonistas parciales, agonistas inversos, antagonistas o moduladores alostéricos (por ejemplo, agonistas alostéricos, moduladores alostéricos positivos, moduladores alostéricos negativos). Los agonistas actúan directamente para activar un receptor, mientras que los antagonistas actúan indirectamente para bloquear la señalización de un receptor, al prevenir la actividad agonista mediante su asociación con el receptor. La modulación alostérica ocurre cuando un ligando se une en un sitio alostérico de un receptor, en lugar de un sitio de unión ortostérico. Los moduladores alostéricos pueden incluir moduladores tanto positivos como negativos de actividad mediada por ligandos ortostéricos. Sin estar limitados por una teoría particular, se cree que los compuestos descritos en la presente se pueden unir a una o más PAK y funcionar como moduladores alostéricos.

[00221] Los compuestos y las composiciones descritas en la presente son útiles para tratar el cáncer en un individuo en necesidad de tratamiento. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un

paciente en necesidad de tratamiento un compuesto de la presente invención, o una composición o sal farmacéuticamente aceptable de este. Los compuestos y las composiciones descritas en la presente también se pueden administrar a células en cultivo, p.ej. *in vitro* o *ex vivo*, o a un individuo, p.ej. *in vivo*, para tratar, prevenir y/o diagnosticar una serie de trastornos, incluso los que se describen a continuación.

[00222] La actividad de un compuesto utilizado en la presente invención como un agente anticáncer se puede ensayar in vitro, in vivo o en una línea celular. En la Ejemplificación se establecen las condiciones detalladas para ensayar un compuesto utilizado en la presente invención como un agente anticáncer.

[00223] Como se usa en la presente, el término "tratar" o "tratamiento" se define como la aplicación o administración de un compuesto, solo o en combinación con un segundo compuesto, a un individuo, p.ej. un paciente, o la aplicación o administración del compuesto a un tejido o una célula aisladas, por ejemplo, una línea celular, de un individuo, por ejemplo, un paciente, que tiene un trastorno (por ejemplo, un trastorno como se describe en la presente), un síntoma de un trastorno o una predisposición hacia un trastorno, con el fin de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, atenuar, mejorar o afectar el trastorno, uno o más síntomas del trastorno o la predisposición hacia el trastorno (por ejemplo, para prevenir al menos un síntoma del trastorno o para retrasar la aparición de al menos un síntoma del trastorno). En el caso de la cicatrización de heridas, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad que promueve la cicatrización de una herida.

[00224] Como se usa en la presente, "la promoción de la cicatrización de heridas" significa tratar a un individuo con una herida y lograr la cicatrización, ya sea parcial o total, de la herida. Promover la cicatrización de heridas puede significar, por ejemplo, uno o más de los siguientes: promover

el cierre epidérmico; promover la migración de la dermis; promover el cierre cutáneo en la dermis; reducir las complicaciones de cicatrización de heridas, por ejemplo, hiperplasia de la epidermis y adherencias; reducir la dehiscencia de la herida y promover la formación de costras.

[00225] Como se usa en la presente, una cantidad de un compuesto efectivo para tratar un trastorno, o una "cantidad terapéuticamente efectiva", se refiere a una cantidad del compuesto que es efectiva, tras la administración de una dosis única o múltiples dosis a un individuo o una célula, para curar, aliviar , mitigar o mejorar uno o más síntomas de un trastorno. En el caso de la cicatrización de heridas, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad que promueve la cicatrización de una herida.

[00226] Como se usa en la presente, una cantidad de un compuesto efectivo para prevenir un trastorno, o una "cantidad profilácticamente efectiva" del compuesto, se refiere a una cantidad efectiva, tras la administración de una dosis única o de múltiples dosis al individuo, para prevenir o retrasar la aparición o recurrencia de un trastorno o uno o más síntomas del trastorno.

[00227] Como se usa en la presente, el término "individuo" incluye animales humanos y no humanos. Los individuos humanos ejemplares incluyen un paciente humano, que tiene un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente, o un individuo normal. El término "animales no humanos" de la invención incluye todos los vertebrados, por ejemplo, no mamíferos (como pollos, anfibios, reptiles) y mamíferos, como primates no humanos, animales domesticados y/o útiles en agricultura, por ejemplo, ovejas , vacas, cerdos, etc., y animales de compañía (perros, gatos, caballos, etc.).

[00228] Por ejemplo, en la presente se proporcionan métodos para tratar varios cánceres en mamíferos (incluso humanos y no humanos), que comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Dichos cánceres incluyen cánceres hematológicos (leucemias, linfomas, mielomas, síndromes mielodisplásicos y mieloproliferativos) y tumores sólidos (carcinomas, como carcinomas orales, carcinomas de la vesícula biliar, carcinomas de la próstata, carcinomas de la mama, carcinomas del pulmón, carcinomas del colon, carcinomas pancreáticos, carcinomas renales, carcinomas de ovario, así como tejidos blandos y osteo-sarcomas y tumores del estroma). El cáncer de mama (BC) puede incluir el cáncer de mama de tipo basal (BLBC), el cáncer de mama triple negativo (TNBC) y el cáncer de mama que es a la vez BLBC y TNBC. Además, el cáncer de mama puede incluir carcinoma ductal o lobular invasivo o no invasivo, carcinoma tubular, medular, mucinoso, papilar, cribiforme de la mama, cáncer de pecho masculino, cáncer de mama recurrente metastásico, tumor filoide de la mama y enfermedad de Paget del pezón. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar el linfoma, específicamente, el linfoma de células del manto.

[00229] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos inflamatorios en un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Los trastornos inflamatorios tratables con los compuestos de la presente invención incluyen, a modo no taxativo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad degenerativa de las articulaciones, lupus sistémico, esclerosis sistémica, síndromes de vasculitis (vasos pequeños, medianos y grandes), aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerosa, gastritis, sepsis, psoriasis y otros trastornos inflamatorios dermatológicos (como eczema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, urticaria, esclerodermia y dermatosis con componentes inflamatorios agudos, dermatitis pénfiga, penfigoide, alérgica) y síndromes de urticaria.

[00230] Las enfermedades virales tratables con los compuestos de la presente invención incluyen, a modo no taxativo, faringitis febril aguda, fiebre faringoconjuntival, queratoconjuntivitis epidémica, gastroenteritis infantil, infecciones Coxsackie, mononucleosis infecciosa, linfoma de Burkitt, hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, infección primaria por HSV-1 (por ejemplo, gingivoestomatitis en niños, amigdalitis y faringitis en adultos, queratoconjuntivitis), infección latente por HSV-1 (por ejemplo, herpes labial y herpes en la boca), infección primaria por HSV-2, infección latente por HSV-2, meningitis aséptica, mononucleosis infecciosa, enfermedad de inclusión citomegálica, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman multicéntrica, linfoma primario de cavidades, SIDA, gripe, síndrome de Reye, sarampión, encefalomielitis postinfecciosa, paperas, lesiones epiteliales hiperplásicas (por ejemplo, verrugas genitales, comunes, planas y plantares, papilomas laríngeos, epidermodisplasia verruciformis), carcinoma cervical, carcinomas de células escamosas, crup, neumonía, bronquiolitis, resfriado común, poliomielitis, rabia, síndrome similar a la gripe, bronquiolitis grave con neumonía, sarampión alemán, rubéola congénita, varicela y herpes zóster. Las enfermedades virales tratables con los compuestos de la presente invención también incluyen infecciones virales crónicas, incluso hepatitis B y hepatitis C.

[00231] Los ejemplos de trastornos oftalmológicos incluyen, a modo no taxativo, edema macular (edema macular diabético y no diabético), degeneración macular relacionada con la edad en formas húmedas y secas, degeneración macular disciforme asociada a la edad, edema macular cistoide, edema palpebral, edema de retina, retinopatía diabética, coriorretinopatía, maculopatía neovascular, glaucoma neovascular, uveítis, iritis, vasculitis retiniana, endoftalmitis, panoftalmitis, oftalmía metastásica, coroiditis, epitelitis pigmentaria de la retina, conjuntivitis, ciclitis, escleritis, epiescleritis, neuritis óptica, neuritis óptica retrobulbar, queratitis, blefaritis, desprendimiento

exudativo de retina, úlcera corneal, úlcera conjuntival, queratitis numular crónica, enfermedad oftálmica asociada con hipoxia o isquemia, retinopatía del prematuro, retinopatía diabética proliferativa, vasculopatía coroidea polipoidea, proliferación angiomatosa retiniana, oclusión arterial retiniana, oclusión venosa retiniana, enfermedad de Coats, vitreorretinopatía exudativa hereditaria, enfermedad sin pulso (enfermedad de Takayasu), enfermedad de Eales, síndrome antifosfolipídico, retinopatía leucémica, síndrome de hiperviscosidad sanguínea, macroglobulinemia, retinopatía asociada a interferón, retinopatía hipertensiva, retinopatía de radiación, deficiencia de células madre del epitelio corneal o cataratas.

[00232] Las enfermedades neurodegenerativas que pueden tratarse mediante un compuesto de Fórmula I incluyen, a modo no taxativo, las enfermedades de Parkinson, Alzheimer y Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS/enfermedad de Lou Gehrig).

[00233] Los compuestos y las composiciones descritas en la presente solicitud también pueden usarse para tratar el crecimiento anormal de tejido y la fibrosis, que incluyen miocardiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía restrictiva, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, glomerulonefritis, trastorno renal poliquístico (PKD) y otros trastornos renales.

[00234] Los compuestos y las composiciones descritas en la presente solicitud también se pueden usar para tratar trastornos relacionados con la ingesta de alimentos, como la obesidad y la hiperfagia.

[00235] En otra realización, un compuesto o una composición descrita en la presente solicitud se puede usar para tratar o prevenir alergias y afecciones respiratorias, incluidas asma, bronquitis, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica, toxicidad del oxígeno, enfisema, bronquitis crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda y cualquier enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

[00236] Otros trastornos tratables con los compuestos y las composiciones descritas en la presente incluyen distrofia muscular, artritis, por ejemplo, osteoartritis y artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, sepsis, enfermedad reumática, aterosclerosis, cáncer, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 , enfermedad renal, leptospirosis, glaucoma, enfermedad de la retina, envejecimiento, dolor de cabeza, dolor, síndrome de dolor regional complejo, hipertrofia cardiaca, pérdida muscular, trastornos catabólicos, obesidad, retraso del crecimiento fetal, hipercolesterolemia, enfermedades del corazón, insuficiencia cardíaca crónica, isquemia/reperfusión, accidente cerebrovascular, aneurisma cerebral, angina de pecho, enfermedad pulmonar, fibrosis quística, lesión pulmonar inducida por ácido, hipertensión pulmonar, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de Sjogren, enfermedad de la membrana hialina, enfermedad renal, enfermedad glomerular, enfermedad hepática alcohólica, enfermedades intestinales, endometriosis peritoneal, enfermedades de la piel, sinusitis nasal, mesotelioma, displasia ectodérmica anhidrótica-ID, enfermedad de Behçet, incontinencia pigmentaria, tuberculosis, asma, enfermedad de Crohn, colitis, alergia ocular, apendicitis, enfermedad de Paget, pancreatitis, periodonitis, endometriosis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad inflamatoria pulmonar, enfermedades inducidas por sílice, apnea del sueño, SIDA, VIH-1, enfermedades autoinmunes, síndrome antifosfolípido, lupus, nefritis lúpica, fiebre mediterránea hereditaria, síndrome de fiebre periódica hereditaria, estrés psicosocial, enfermedades neuropatológicas, polineuropatía amiloidótica hereditaria, neuropatía inflamatoria, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, cataratas o pérdida de la audición.

[00237] Otros trastornos tratables con los compuestos y las composiciones descritas en la presente incluyen lesiones en la cabeza, uveítis, dolor inflamatorio, asma inducida por alergenos, asma no inducida por

alergenos, nefritis glomerular, colitis ulcerosa, enterocolitis necrotizante, hiperinmunoglobulinemia D con fiebre recurrente (HIDS), síndrome periódico asociado al receptor TNF (TRAPS), síndromes periódicos asociados a la criopirina, síndrome de Muckle-Wells (urticaria, sordera, amiloidosis), urticaria hereditaria por frío, enfermedad inflamatoria neonatal de aparición multisistémica (NOMID), fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (síndrome PFAPA), síndrome de Blau, artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso, acné (PAPA), deficiencia del antagonista del receptor de interleuquina-1 (DIRA), hemorragia subaracnoidea, enfermedad poliquística del riñón, trasplante, trasplante de órganos, trasplante de tejido, síndrome mielodisplásico, inflamación inducida por irritantes, inflamación inducida por irritantes vegetales, inflamación inducida por hiedra venenosa/aceite urushiol, inflamación inducida por irritantes químicos, inflamación inducida por picadura de abeja, inflamación inducida por mordeduras de insectos, quemaduras de sol, quemaduras, dermatitis, endotoxemia, lesión pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, hepatitis alcohólica o lesión renal causada por infecciones parasitarias.

[00238] Otro trastorno tratable con los compuestos y las composiciones descritas en la presente es la esquizofrenia.

[00239] En otros aspectos, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier cáncer y/o trastorno neoplásico, angiogénesis, trastornos autoinmunes, trastornos y/o enfermedades inflamatorias, epigenética, trastornos y/o enfermedades hormonales, enfermedades virales, trastornos y/o enfermedades neurodegenerativas, heridas y trastornos oftalmológicos.

Trastornos neoplásicos

[00240] Un compuesto o una composición descrita en la presente se puede usar para tratar un trastorno neoplásico. Un "trastorno neoplásico" es una enfermedad o un trastorno caracterizado por células que tienen capacidad de crecimiento autónomo o replicación, por ejemplo, un estado o una condición anormal caracterizada por un crecimiento celular proliferativo. Los trastornos neoplásicos ejemplares incluyen: carcinoma, sarcoma, trastornos metastásicos, por ejemplo, tumores que se originan en la próstata, el cerebro, los huesos, el colon, el pulmón, la mama, el ovario y el hígado, trastornos neoplásicos hematopoyéticos, por ejemplo, leucemias, linfomas, mielomas y otros trastornos celulares plasmáticos malignos y tumores metastásicos. Los cánceres más comunes incluyen cáncer de mama, próstata, colon, pulmón, hígado y páncreas. El tratamiento con el compuesto puede ser en una cantidad efectiva para mejorar al menos un síntoma del trastorno neoplásico, por ejemplo, proliferación celular reducida, masa tumoral reducida, etc.

[00241] Los métodos descritos son útiles en la prevención y el tratamiento del cáncer, incluso, por ejemplo, tumores sólidos, tumores de tejidos blandos y sus metástasis, así como de los síndromes de cáncer hereditario, como síndrome de Li Fraumeni, Síndromes Hereditario de Cáncer de Mama-Ovario (mutaciones del BRCA1 o BRCA2) y otros. Los métodos divulgados también son útiles en el tratamiento de cánceres no sólidos. Los tumores sólidos ejemplares incluyen tumores malignos (por ejemplo, sarcomas, adenocarcinomas y carcinomas) de los diversos sistemas de órganos, como los tumores de pulmón, mama, linfoides, tractos gastrointestinales (por ejemplo, colon) y genitourinarios (por ejemplo, tumores renales, uroteliales o testiculares), faringe, próstata y ovario. Los adenocarcinomas ejemplares incluyen cánceres colorrectales, carcinoma de células renales, cáncer de hígado, carcinoma de células no pequeñas de pulmón y cáncer del intestino delgado.

[00242] Los cánceres ejemplares descritos por el Instituto Nacional del Cáncer son: leucemia linfoblástica aguda en adultos; leucemia linfoblástica aguda infantil; leucemia mieloide aguda en adultos; carcinoma de la corteza suprarrenal; carcinoma de la corteza suprarrenal infantil; linfoma relacionado con el SIDA; neoplasias relacionadas con el SIDA; cáncer de ano; astrocitoma cerebeloso infantil; cáncer hepático, cáncer de las vías biliares extrahepáticas; cáncer de vejiga; cáncer de vejiga infantil; cáncer de hueso, osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno; glioma del tronco encefálico infantil; tumor cerebral en adultos; glioma del tronco encefálico infantil; tumor cerebral infantil; astrocitoma cerebeloso infantil; astrocitoma cerebral/glioma maligno infantil; tumor cerebral, ependimoma infantil; tumor cerebral, meduloblastoma infantil; tumor cerebral, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales infantiles; tumor cerebral, glioma de vías ópticas y del hipotálamo infantil; tumor cerebral infantil (otro); cáncer de mama; cáncer de mama y embarazo; cáncer de mama infantil; cáncer de seno, masculino; adenomas/carcinoides bronqueales infantiles; tumor carcinoide infantil; tumor carcinoide, gastrointestinal; carcinoma, corteza suprarrenal; carcinoma, células de los islotes; carcinoma de tumor primario desconocido; sistema nervioso central, linfoma primario; astrocitoma cerebeloso infantil; astrocitoma cerebral/glioma maligno infantil; cáncer de cuello uterino; cánceres infantiles; leucemia linfocítica crónica; leucemia mielógena crónica; trastornos mieloproliferativos crónicos; sarcoma de células claras de las vainas de los tendones; cáncer de colon; cáncer colorrectal infantil; linfoma cutáneo de células T; cáncer endometrial; ependimoma infantil; cáncer epitelial, de ovario; cáncer de esófago; cáncer de esófago infantil; familia de tumores de Ewing; tumor extracraneal de célula germinativa infantil; tumor de célula germinativa extragonadal; cáncer de vías biliares extrahepáticas; cáncer de ojo, melanoma intraocular; cáncer de ojo, retinoblastoma; cáncer de vesícula biliar; cáncer gástrico (de estómago); cáncer gástrico (de estómago) infantil; tumor carcinoide

gastrointestinal; tumores de célula germinativa extracraneal infantil; tumor de célula germinativa extragonadal; tumor de célula germinativa, de ovario; tumor trofoblástico gestacional; glioma, tronco encefálico infantil; glioma, vías ópticas y del hipotálamo; leucemia de células pilosas; cáncer de cabeza y cuello; cáncer hepatocelular (hígado) en adultos (Primario); cáncer hepatocelular (hígado) infantil (Primario); linfoma de Hodgkin en adultos; linfoma de Hodgkin infantil; linfoma de Hodgkin durante el embarazo; cáncer de la hipofaringe; hipotálamo y glioma de las vías ópticas infantil; melanoma intraocular; carcinoma de células de los islotes (páncreas endocrino); sarcoma de Kaposi; cáncer de riñón; cáncer de laringe; cáncer de laringe infantil; leucemia linfoblástica aguda en adultos; leucemia linfoblástica aguda infantil; leucemia mieloide aguda en adultos; leucemia mieloide aguda infantil; leucemia linfocítica crónica; leucemia mieloide crónica; leucemia de células pilosas; cáncer de labio y cavidad oral; cáncer de hígado en adultos (Primario); cáncer de hígado infantil (Primario); cáncer de pulmón, de células no pequeñas; cáncer de pulmón, de células pequeñas; leucemia linfoblástica aguda en adultos; leucemia Linfoblástica, aguda infantil; leucemia linfocítica, crónica; linfoma relacionado con el SIDA; Sistema Nervioso Central, linfoma, (Primario); linfoma cutáneo de células T; linfoma de Hodgkin en adultos; Linfoma de Hodgkin infantil; linfoma de Hodgkin durante el embarazo; linfoma no Hodgkin en adultos; linfoma no Hodgkin infantil; linfoma no Hodgkin durante el embarazo; Linfoma, Sistema Nervioso Central Primario; macroglobulinemia, Waldenstrom; cáncer de pecho masculino; mesotelioma maligno en adultos; mesotelioma maligno infantil; timoma maligno; linfoma de células del manto; meduloblastoma infantil; melanoma; melanoma, intraocular; carcinoma de células de Merkel; mesotelioma, maligno; cáncer de cuello escamoso con tumor primario oculto metastásico; síndrome de neoplasia endocrina múltiple infantil; neoplasia de células plasmáticas y mieloma múltiple; micosis fungoide; síndromes mielodisplásicos; leucemia mielógena crónica; leucemia mieloide aguda infantil;

mieloma múltiple; trastornos mieloproliferativos crónicos; cáncer de cavidad nasal y seno paranasal; cáncer de la nasofaringe; cáncer de nasofaringe infantil; neuroblastoma; linfoma no Hodgkin en adultos; linfoma de no Hodkin infantil; linfoma de no Hodgkin durante el embarazo; cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer oral infantil; cáncer de cavidad oral y de labios; cáncer de orofaringe; osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno óseo; cáncer de ovario infantil; cáncer ovárico epitelial; tumor de célula germinativa de ovario; tumor de ovario de bajo potencial maligno; cáncer pancreático; cáncer pancreático, infantil; cáncer de páncreas, células de los islotes; cáncer de seno paranasal y de cavidad nasal ; cáncer de la paratiroides; cáncer de pene; feocromocitoma; tumores pineales y primitivos supratentoriales infantiles; tumor hipofisario; neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple; blastoma pleuropulmonar ; embarazo y cáncer de mama; embarazo y linfoma de Hodgkin; embarazo y linfoma no Hodgkin; linfoma primario del Sistema Nervioso Central; cáncer primario del hígado en adultos; cáncer primario del hígado infantil; cáncer de próstata; cáncer rectal; cáncer de células renales (riñón); cáncer de células renales infantil; pelvis renal y uréter, cáncer de células de transición; retinoblastoma; rabdomiosarcoma infantil; cáncer de la glándula salival; cáncer de la glándula salival infantil; sarcoma, familia de tumores de Ewing; Sarcoma de Kaposi; Sarcoma (osteosarcoma)/histiocitoma fibroso maligno óseo; sarcoma, rabdomiosarcoma infantil; sarcoma, tejido blando, adultos; Sarcoma, tejido blando, infantil; síndrome de Sezary; cáncer de piel; cáncer de piel infantil; cáncer de piel (melanoma); carcinoma de piel, células de Merkel; cáncer de pulmón microcítico; cáncer del intestino delgado; sarcoma de tejido blando, adultos; sarcoma de tejido blando, infantil; cáncer de cuello escamoso con tumor primario oculto metastásico; cáncer de estómago (gástrico); cáncer de estómago (gástrico) infantil; tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales infantiles; linfoma cutáneo de células T; cáncer testicular; timoma, infantil; timoma, maligno; cáncer de tiroides; cáncer de

tiroides infantil; cáncer de células de transición de la pelvis renal y del uréter; tumor trofoblástico, gestacional; cáncer de sitio primario desconocido infantil; cánceres infantiles poco comunes; uréter y pelvis renal, cáncer de células de transición; cáncer de la uretra; sarcoma uterino; cáncer de vagina; glioma de las vías ópticas y del hipotálamo infantil; cáncer de vulva; macroglobulinemia de Waldenstrom y tumor de Wilms. Otros cánceres ejemplares incluyen linfoma difuso de células B (DLBCL), linfoma de células del manto (LCM) y cáncer seroso y endometrioide. Otro ejemplo de cáncer es el sarcoma de la parte blanda alveolar.

[00243] Otros cánceres ejemplares incluyen linfoma difuso de células B (DLBCL) y linfoma de células del manto (LCM). Otros cánceres ejemplares incluyen cáncer endocervical, leucemia linfocítica aguda (ALL) de células B, ALL de células T, linforma de células B o T, cáncer de células cebadas, glioblastoma, neuroblastoma, linfoma folicular y síndrome de Richter. Otros cánceres ejemplares incluyen glioma.

[00244] Las metástasis de los cánceres mencionados anteriormente también pueden tratarse o prevenirse de conformidad con los métodos descritos en la presente solicitud.

Terapias combinadas

[00245] En algunas realizaciones, un compuesto que se describe en la presente solicitud se administra junto con un "segundo" agente terapéutico o tratamiento adicional. La elección de un segundo agente terapéutico puede consistir en cualquier agente que se utiliza normalmente en una monoterapia para tratar la enfermedad o afección indicada. Como se utiliza en la presente el término "administrar junto con" y términos relacionados se refiere a la administración simultánea o secuencial de los agentes terapéuticos de conformidad con la presente invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede administrar con otro agente terapéutico simultáneamente o secuencialmente en formas de dosificación unitaria

separadas o juntos en una única dosis unitaria. Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma de dosificación unitaria que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, un agente terapéutico adicional, y un vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable.

[00246] En una realización de la invención, donde se administra un segundo agente terapéutico a un individuo, la cantidad efectiva del compuesto de la presente invención es menor que su cantidad efectiva en aquellos casos en los que no se administra el segundo agente terapéutico. En otra realización, la cantidad efectiva del segundo agente terapéutico es menor que su cantidad efectiva en aquellos casos en los que no se administra el compuesto de la presente invención. De esta manera, los efectos secundarios no deseados asociados con altas dosis de cualquiera de los agentes se pueden minimizar. Otras ventajas potenciales (incluso, a modo no taxativo, la mejora de los regímenes de dosificación y/o la disminución de los costos de los fármacos) serán evidentes para los entendidos en la técnica. Los agentes adicionales pueden administrarse, como parte de un régimen de dosis múltiple, en forma separada de los compuestos de la presente invención. Alternativamente, los agentes adicionales pueden ser parte de una sola forma de dosificación, mezclados junto con los compuestos de la presente invención en una única composición.

Terapias combinadas contra el cáncer

[00247] En algunas realizaciones, un compuesto que se describe en la presente solicitud se administra junto con un tratamiento para el cáncer adicional. Los tratamientos para el cáncer ejemplares incluyen, por ejemplo, quimioterapia, terapias dirigidas, como terapias con anticuerpos, inhibidores de quinasa, la inmunoterapia y la terapia hormonal, y terapias antiangiogénicas. A continuación se incluyen ejemplos de cada uno de estos tratamientos.

[00248] Como se utiliza en la presente el término "combinación", "combinado" y términos relacionados se refiere a la administración simultánea o secuencial de los agentes terapéuticos de conformidad con la presente invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede administrar con otro agente terapéutico simultáneamente o secuencialmente en formas de dosificación unitaria separadas o juntos en una única dosis unitaria. Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma de dosificación unitaria que comprende un compuesto de la invención, un agente terapéutico adicional y un vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable.

[00249] Tanto la cantidad de un compuesto de la invención como la cantidad de un agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describe anteriormente) que pueden combinarse con los vehículos para producir una única dosis variarán en función del huésped que se trata y el modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones de la presente invención deberían formularse de modo que se pueda administrar una dosificación de entre 0.01 y 100 mg/kg peso corporal/día de un compuesto de la invención.

Quimioterapia

[00250] En algunas realizaciones, un compuesto que se describe en la presente solicitud se administra con una quimioterapia. La quimioterapia consiste en el tratamiento del cáncer con fármacos que pueden destruir las células cancerosas. "Quimioterapia" por lo general se refiere a fármacos citotóxicos, afectan a las células que se dividen rápidamente, en general, en contraposición con la terapia orientada. Los fármacos de la quimioterapia interfieren con la división celular de varias maneras posibles, por ejemplo, mediante la duplicación del ADN o la separación de los cromosomas recién formados. La mayoría de las formas de quimioterapia se dirigen a todas las células que se dividen rápidamente y no son específicas para las células cancerosas, aunque algún grado de especificidad puede provenir de la

incapacidad de muchas células cancerosas para reparar el daño al ADN, mientras que las células normales generalmente son capaces de ello.

[00251] Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos utilizados en la terapia del cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (por ejemplo, ácido fólico, derivados de purina y pirimidina) y agentes alquilantes (por ejemplo, mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, platino, sulfonatos de alquilo, hidrazina, triazina, aziridinas, veneno del huso, agentes citotóxicos, inhibidores de la topoisomerasa y otros). Los agentes ejemplares incluyen aclarrubicina, actinomicina, alitretinoína, altretamina, aminopterina, ácido aminolevulínico, amrubicin, amsacrina, anagrelida, trióxido de arsénico, asparaginasa, atrasentan, belotecan, bexaroteno, bendamustina, bleomicina, bortezomib, busulfán, camptotecina, capecitabina, carboplatino, carboquona, carmofur , carmustina, celecoxib, clorambucil, clormetina, cisplatino, cladribina, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, ecitabina, demecolcina, docetaxel, doxorubicina, efaproxiral, elesclomol, elsamitrucina, enocitabina, epirubicina, estramustina, etoglúcido, etopósido , floxuridina, fludarabina, fluorouracilo (5-FU), fotemustina, gemcitabina, implantes Gliadel, hidroxicarbamida, hidroxiurea, idarubicina, ifosfamida, irinotecan, irofulveno, ixabepilona, larotaxel, leucovorina, liposomal doxorrubicina, daunorubicin liposomal, lonidamina, lomustina, lucantona, mannosulfan, masoprocol, melfalán, mercaptopurina, mesna, metotrexato, metil aminolevulinato, mitobronitol, mitoguazona, mitotano, mitomicina, mitoxantrona, nedaplatino, nimustina, oblimersen, omacetaxina, ortataxel, oxaliplatino, paclitaxel, pegaspargasa, pemetrexed, pentostatina, pirarubicina, pixantrona, plicamicina, porfímero de sodio, prednimustina, procarbazina, raltitrexed, ranimustina, rubitecan, sapacitabina, semustina, sitimageno ceradenovec, satraplatin, estreptozocina, talaporfina, tegafur-uracilo, temoporfina, temozolomida, tenipósido, tesetaxel, testolactona, tetranitrato, tiotepa, tiazofurina, tioguanina, tipifarnib, topotecan,

trabectedina, triaziquona, trietilenmelamina, triplatin, tretinoína, treosulfano, trofosfamida, uramustina, valrubicina, verteporfin, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, zorubicina y otros agentes citostáticos o citotóxicos descritos en la presente.

[00252] Debido a que algunos medicamentos funcionan mejor juntos que solos, se dan a menudo dos o más medicamentos al mismo tiempo. Por lo general, se utilizan dos o más agentes de quimioterapia como quimioterapia combinada. En algunas realizaciones, los agentes de quimioterapia (incluso quimioterapia combinada) se pueden utilizar en combinación con un compuesto descrito en la presente solicitud.

Terapia dirigida

[00253] La terapia dirigida utiliza agentes específicos para proteínas desreguladas de células cancerosas. Los fármacos de terapia dirigida de moléculas pequeñas son generalmente inhibidores de dominios enzimáticos de proteínas mutadas, sobreexpresadas o de alguna otra manera críticas, dentro de una célula cancerosa. Entre los ejemplos se destacan los inhibidores de tirosina quinasa, como axitinib, bosutinib, cediranib, desatinib, erolotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib y vandetanib, y también los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas, como alvocidib y seliciclib. La terapia con anticuerpos monoclonales es otra estrategia en la que el agente terapéutico es un anticuerpo que se une específicamente a una proteína en la superficie de las células cancerosas. Los ejemplos incluyen trastuzumab (Herceptin®), anticuerpo anti-HER2/neu que se utiliza típicamente en el cáncer de mama, y rituximab y tositumomab, anticuerpos anti-CD20, típicamente utilizados en varias neoplasias malignas de células B. Cetuximab, panitumumab, trastuzumab, alemtuzumab, bevacizumab, edrecolomab y gemtuzumab son otros ejemplos de anticuerpos. Las proteínas de fusión de ejemplo incluyen aflibercept y denileukin diftitox. En algunas realizaciones, la terapia dirigida se

puede utilizar en combinación con un compuesto que se describe en la presente solicitud, por ejemplo, Gleevec (Vignari y Wang 2001).

[00254] La terapia dirigida también puede implicar pequeños péptidos como "dispositivos de rastreo" que pueden unirse a los receptores de la superficie celular o a la matriz extracelular afectada que rodea un tumor. Los radionúclidos que se unen a estos péptidos (por ejemplo, RGDS) con el tiempo matan a la célula cancerosa si el nucleido se desintegra cerca de la célula. Un ejemplo de dicha terapia incluye Bexxar®.

Angiogénesis

[00255] Los compuestos y métodos descritos en la presente solicitud pueden usarse para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno asociado con la angiogénesis. Las enfermedades asociadas con la angiogénesis incluyen cáncer, enfermedades cardiovasculares y degeneración macular.

[00256] La angiogénesis es un proceso fisiológico que implica el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes. La angiogénesis es un proceso normal y vital del crecimiento y desarrollo, en la cicatrización y en el tejido de granulación. Sin embargo, también es un paso fundamental en la transición de los tumores de un estado latente a uno maligno. La angiogénesis puede ser un objetivo en la lucha contra enfermedades caracterizadas por vascularización pobre o vasculatura anormal.

[00257] La aplicación de compuestos específicos que pueden inhibir o inducir la creación de nuevos vasos sanguíneos en el cuerpo puede ayudar a combatir este tipo de enfermedades. La presencia de vasos sanguíneos donde no debería haber puede afectar a las propiedades mecánicas de un tejido, lo que aumenta la probabilidad de falla. La ausencia de vasos sanguíneos en un tejido de reparación o metabólicamente activo puede inhibir la función reparadora u otras funciones esenciales. Muchas enfermedades, como las lesiones isquémicas crónicas, se producen como

consecuencia de la falla en la formación de vasos sanguíneos o por vasos sanguíneos insuficientes y pueden tratarse mediante el desarrollo local de vasos sanguíneos, los que traen nuevos nutrientes al sitio y facilitan la reparación. Otras enfermedades, como la degeneración macular relacionada con la edad, pueden producirse por una expansión local de vasos sanguíneos, que interfiere con los procesos fisiológicos normales.

[00258] El Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) ha demostrado ser un factor importante que contribuye a la angiogénesis, lo que aumenta la cantidad de capilares en una red dada. La regulación positiva del VEGF es un componente importante de la respuesta fisiológica al ejercicio y puede ser un posible tratamiento para las lesiones vasculares. Los estudios in vitro demuestran claramente que el VEGF es un potente estimulador de la angiogénesis ya que, en presencia de este factor de crecimiento, las células endoteliales incubadas proliferarán y migrarán, y con el tiempo formarán estructuras tubulares que se asemejan a los capilares.

[00259] Los tumores inducen el crecimiento de vasos sanguíneos (angiogénesis) mediante la secreción de varios factores de crecimiento (por ejemplo, VEGF). Los factores de crecimiento tales como bFGF y VEGF pueden inducir el crecimiento capilar en el tumor. Algunos investigadores sospechan que proveen los nutrientes necesarios, lo que permite la expansión del tumor.

[00260] La angiogénesis es un objetivo terapéutico excelente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Es un proceso fisiológico potente que subyace en la manera natural en que nuestros cuerpos responden a una disminución del suministro de sangre a los órganos vitales, es decir, la producción de nuevos vasos colaterales para superar la lesión isquémica.

[00261] La sobreexpresión de VEGF causa un aumento de la permeabilidad en los vasos sanguíneos además de estimular la angiogénesis. En la degeneración macular húmeda, el VEGF provoca la proliferación de capilares en la retina. Dado que el aumento en la angiogénesis también puede

producir edema, la sangre y otros fluidos de la retina se filtran en la retina, lo que causa la pérdida de la visión.

[00262] La terapia anti-angiogénica puede incluir inhibidores de quinasa que tienen como objetivo al Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), como sunitinib, sorafenib o anticuerpos monoclonales o receptores "señuelos" a VEGF o receptores VEGF, que incluyen bevacizumab o VEGF-Trap o talidomida o sus análogos (lenalidomida, pomalidomida), o agentes que tienen como objetivo a objetivos angiogénicos no-VEGF, como el Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGF), angiopoyetinas, angiostatina o endostatina.

Epigenética

[00263] Los compuestos y métodos descritos en la presente solicitud pueden usarse para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno asociado con la epigenética. La epigenética es el estudio de los cambios hereditarios en el fenotipo o la expresión genética causados por mecanismos distintos de los cambios en la secuencia del ADN subyacente. Un ejemplo de cambios epigenéticos en la biología eucariota es el proceso de diferenciación celular. Durante la morfogénesis, las células madre se convierten en las diversas líneas de células del embrión que a su vez se convierten en células plenamente diferenciadas. En otras palabras, una única célula del huevo fecundado cambia para convertirse en los distintos tipos de células a medida que se divide, incluidas neuronas, células musculares, epitelio, vasos sanguíneos, etc. Esto lo hace mediante la activación de algunos genes y la inhibición de otros.

[00264] Los cambios epigenéticos se conservan cuando las células se dividen. La mayoría de los cambios epigenéticos solo se producen en el curso de la vida de un organismo individual pero, si existe una mutación en el ADN en el esperma o el óvulo que se fecunda, algunos cambios epigenéticos se heredan de una generación a la siguiente. Los procesos epigenéticos específicos incluyen paramutación, marcadores, impresión, silenciamiento de

genes, inactivación del cromosoma X, efecto de posición, reprogramación, transvección, efectos maternos, avance de carcinogénesis, muchos efectos de teratógenos, regulación de las modificaciones de histonas y heterocromatinas y limitaciones técnicas que afecten a la partenogénesis y la clonación.

[00265] Ejemplos de enfermedades asociados con la epigenética incluyen síndrome ATR, síndrome de X-frágil, síndrome ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Wills, BWS, síndrome de Rett, α-talasemia, cáncer, leucemia, síndrome de Rubinstein-Taybi y síndrome de Coffin-Lowry.

[00266] La primera enfermedad humana vinculada a la epigenética fue el cáncer. Los investigadores descubrieron que el tejido enfermo de pacientes con cáncer colorrectal tenía menos metilación del ADN que el tejido normal de los mismos pacientes. Dado que los genes metilados están típicamente apagados, la pérdida de la metilación del ADN puede provocar una activación de genes anormalmente alta mediante la alteración de la disposición de la cromatina. Por otro lado, demasiada metilación puede deshacer el trabajo de protección de los genes supresores de tumores.

[00267] La metilación del ADN se produce en los sitios CpG y la mayoría de las citosinas CpG se metilan en mamíferos. Sin embargo, hay tramos de ADN cerca de regiones promotoras que tienen concentraciones más altas de sitios CpG (conocidas como islas CpG) que están libres de metilación en las células normales. Estas islas CpG se vuelven excesivamente metiladas en las células cancerosas, lo que provoca que se apaguen los genes que no deben ser silenciados. Esta anomalía es el cambio epigenético típico que se produce en los tumores y ocurre en etapas tempranas del desarrollo del cáncer. La hipermetilación de las islas CpG puede causar tumores si se apagan los genes supresores de tumores. De hecho, estos tipos de cambios pueden ser más comunes en el cáncer en humanos que las mutaciones de secuencias de ADN.

[00268] Además, aunque los cambios epigenéticos no alteran la secuencia de ADN pueden causar mutaciones. Aproximadamente la mitad de los genes que causan formas familiares o hereditarias de cáncer se apagan por metilación. La mayoría de estos genes normalmente suprimen la formación de tumores y ayudan a reparar el ADN , incluidos O6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT), inhibidor 2B de quinasa dependiente de ciclina de MLH1 (CDKN2B) y RASSF1A. Por ejemplo, la hipermetilación del promotor de MGMT hace que la cantidad de mutaciones G a A aumenten.

[00269] La hipermetilación también puede conducir a la inestabilidad de los microsatélites, que son secuencias repetidas de ADN. Los microsatélites son habituales en individuos normales y, por lo general, consisten en repeticiones del dinucleótido CA. El exceso de metilación del promotor del gen de reparación del ADN MLH1 puede hacer que un microsatélite sea inestable y alargarlo o acortarlo. La inestabilidad de los microsatélites se ha relacionado con muchos tipos de cáncer, incluidos el cáncer colorrectal, endometrial, de ovario y gástrico.

[00270] El síndrome de X frágil es la discapacidad mental hereditaria más frecuente, sobre todo en los varones. Ambos sexos pueden verse afectados por este síndrome, pero dado que los varones solo tienen un cromosoma X, un cromosoma X frágil los afectará más severamente. De hecho, el síndrome de X frágil se presenta en aproximadamente 1 de cada 4.000 varones y 1 de cada 8.000 mujeres. Las personas con este síndrome tienen discapacidades intelectuales serias, desarrollo verbal retrasado y comportamiento similar al autista.

[00271] El síndrome de X frágil recibe su nombre por la manera en que la parte del cromosoma X que contiene el gen anormal se ve bajo un microscopio; por lo general aparece como si colgara de un hilo y se rompiera fácilmente. El síndrome es causado por una anomalía en el gen FMR1 (gen 1 de retraso mental del cromosoma X frágil). Las personas que no tienen el

síndrome de X frágil tienen de 6 a 50 repeticiones del trinucleótido CGG en su gen FMR1. Sin embargo, las personas con más de 200 repeticiones tienen una mutación completa y, por lo general, muestran síntomas del síndrome. Demasiados CGGs hacen que las islas CpG en la región promotora del gen FMR1 se conviertan en metiladas; normalmente no lo son. Esta metilación apaga el gen y evita que el gen FMR1 produzca una proteína importante llamada proteína de retraso mental de X frágil. La pérdida de esta proteína específica causa el síndrome de X frágil. Aunque se ha prestado mucha atención a la mutación de la expansión de CGG como la causa de X frágil, el cambio epigenético asociado con la metilación de FMR1 es el verdadero culpable del síndrome.

[00272] El síndrome de X frágil no es el único trastorno asociado con retraso mental que involucra cambios epigenéticos. Otros trastornos incluyen los sindromes de Rubenstein-Taybi, Coffin-Lowry, Prader-Willi, Angelman, Beckwith-Wiedemann, ATR-X y Rett.

[00273] Las terapias epigenéticas incluyen inhibidores de las enzimas que controlan las modificaciones epigenéticas, específicamente metiltransferasas de ADN e histonas desacetilasas, que han demostrado efectos anti-tumorigénicos prometedores para algunos tumores malignos, así como oligonucloetides antisentido y siARN.

Inmunoterapia

[00274] En algunas realizaciones, un compuesto que se describe en la presente solicitud se administra con una inmunoterapia. La inmunoterapia del cáncer se refiere a un conjunto diverso de estrategias terapéuticas diseñadas para inducir el propio sistema inmunológico del paciente para combatir el tumor. Los métodos modernos para generar una respuesta inmune contra los tumores incluyen inmunoterapia intravesical con BCG para el cáncer superficial de vejiga, la vacuna contra el cáncer de próstata (Provenge®) y el

uso de interferones y otras citocinas para inducir una respuesta inmune en pacientes con carcinoma de células renales y melanoma.

[00275] El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas puede ser considerado una forma de inmunoterapia, ya que las células inmunes del donante a menudo atacan el tumor en un efecto de injerto contra tumor. En algunas realizaciones, los agentes de inmunoterapia se pueden utilizar en combinación con un compuesto descrito en la presente solicitud.

Terapia hormonal

[00276] En algunas realizaciones, un compuesto que se describe en la presente solicitud se administra con una terapia hormonal. El crecimiento de algunos tipos de cáncer puede inhibirse mediante el suministro o el bloqueo de ciertas hormonas. Los ejemplos más comunes de tumores sensibles a las hormonas incluyen ciertos tipos de cánceres de mama y de próstata, así como ciertos tipos de leucemia que responden a algunos ácidos retinoicos/retinoides. La eliminación o el bloqueo de estrógeno o testosterona es a menudo un tratamiento adicional importante. En ciertos tipos de cáncer, la administración de agonistas de la hormona, como los progestágenos, puede ser terapéuticamente beneficioso. En algunas realizaciones, los agentes de terapia hormonal se pueden utilizar en combinación con un compuesto descrito en la presente solicitud.

[00277] Los agentes de terapia hormonal incluyen la administración de agonistas de hormonas o antagonistas de hormonas y ácidos retinoicos/retinoides, compuestos que inhiben estrógeno o testosterona, así como la administración de progestágenos.

Inflamación y enfermedades autoinmunes

[00278] Los compuestos y métodos descritos en la presente solicitud pueden usarse para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno asociado con la inflamación, en particular seres humanos y otros mamíferos. Un compuesto descrito en la presente se puede administrar antes del inicio, en

el inicio o después del inicio de la inflamación. Cuando se usa profilácticamente, los compuestos se proporcionan preferiblemente antes de cualquier respuesta inflamatoria o síntoma. La administración de los compuestos puede prevenir o atenuar las respuestas o síntomas inflamatorios. Las enfermedades inflamatorias incluyen, por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis psoriásica, enfermedad degenerativa de las articulaciones, espondiloartropatías, otras artritis inflamatorias seronegativas, polimialgia reumática, diferentes vasculitis (por ejemplo, arteritis de células gigantes, vasculitis ANCA+), artritis gotosa, lupus eritematoso sistémico, artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, osteoporosis, diabetes (por ejemplo, diabetes mellitus insulinodependiente o diabetes juvenil), calambres menstruales, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerosa, gastritis, esofagitis, pancreatitis, peritonitis, enfermedad de Alzheimer, shock, espondilitis anquilosante, gastritis, conjuntivitis, pancreatitis (aguda o crónica), síndrome de lesión múltiple de órganos (por ejemplo, secundaria a septicemia o trauma), infarto de miocardio, aterosclerosis, accidente cerebrovascular, lesión por reperfusión (por ejemplo, debido a bypass cardiopulmonar o diálisis de riñón), glomerulonefritis aguda, lesión térmica (es decir, quemaduras solares), enterocolitis necrotizante, síndrome asociado con transfusión de granulocitos y/o síndrome de Sjogren. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias de la piel incluyen eczema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, urticaria, escleroderma, psoriasis y dermatosis con componentes inflamatorios agudos.

[00279] En otra realización, un compuesto o método descrito en la presente solicitud se puede usar para tratar o prevenir alergias y afecciones respiratorias, incluidas asma, bronquitis, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica, toxicidad del oxígeno, enfisema, bronquitis crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda y cualquier enfermedad pulmonar obstructiva crónica

(EPOC). Los compuestos pueden usarse para tratar la infección de hepatitis crónica, incluidas hepatitis B y hepatitis C.

[00280] Además, un compuesto o método descrito en la presente solicitud puede usarse para tratar enfermedades autoinmunes y/o inflamación asociada con enfermedades autoinmunes, como enfermedades autoinmunes de tejidos de órganos (por ejemplo, síndrome de Raynaud), esclerodermia, miastenia grave, rechazo de trasplantes, shock por endotoxinas, sepsis, psoriasis, eczema, dermatitis, esclerosis múltiple, tiroiditis autoinmune, uveítis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune) y enfermedad de Grave.

[00281] En una realización particular, los compuestos descritos en la presente solicitud pueden usarse para tratar la esclerosis múltiple.

Terapia de combinación

[00282] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en la presente solicitud puede administrarse solo o en combinación con otros compuestos útiles para tratar o prevenir la inflamación. Los agentes antiinflamatorios incluyen, por ejemplo, esteroides (por ejemplo, cortisol, cortisona, fludrocortisona, prednisona, 6[alfa]-metilprednisona, triamcinolona, betametasona o dexametasona), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE (por ejemplo, aspirina, acetaminofeno, tolmetin, ibuprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, nabumetona, rofecoxib, celecoxib, etodolac o nimesulida). En otra realización, el otro agente terapéutico es un antibiótico (por ejemplo, vancomicina, penicilina, amoxicilina, ampicilina, cefotaxima, ceftriaxona, cefixima, rifampinmetronidazol, doxiciclina o estreptomicina). En otra realización, el otro agente terapéutico es un inhibidor de PDE4 (por ejemplo, roflumilast o rolipram). En otra realización, el otro agente terapéutico es un antihistamínico (por ejemplo, ciclizina, hidroxizina, prometazina o difenhidramina). En otra realización, el otro agente terapéutico es anti-malaria

(por ejemplo, artemisinina, arteméter, artesunato, fosfato de cloroquina, clorhidrato de mefloquina, doxiciclina hiclato, hidrocloruro de proguanil, atovacuona o halofantrina). En una realización, el otro compuesto es la drotrecogina alfa.

[00283] Otros ejemplos de agentes anti-inflamatorios incluyen aceclofenaco, acemetacina, ácido e-acetamidocapróico, acetaminofeno, acetaminosalol, acetanilida, ácido acetilsalicílico, S-adenosilmetionina, alclofenac, alclometasona, alfentanilo, algestona, alilprodina, alminoprofeno, aloxiprina, alfaprodina, bis de aluminio (acetilsalicilato), amcinonida, amfenac, aminoclortenoxazin, 3-amino-4-ácido hidroxibutírico, 2-amino-4-picolina, aminopropilón, aminopirina, amixetrina, salicilato de amonio, ampiroxicam, amtolmetina guacil, anileridina, antipirina, antrafenina, apazona , beclometasona, bendazac, benorilato, benoxaprofeno, benzpiperilon, bencidamina, bencilmorfina, bermoprofeno, betametasona, betamethasone-17-valerato, bezitramida, [alfa]-bisabolol, bromfenaco, p-bromoacetanilida, acetato de ácido 5-bromosalicílico, bromosaligenina, bucetina, ácido buclóxico, bucoloma, budesonida, bufexamac, bumadizon, buprenorfina, butacetina, butibufeno, butorfanol, carbamazepina, carbifeno, carprofeno, carsalam, clorobutanol, cloroprednisona, clortenoxazina, salicilato de colina, cincofeno, cinmetacina, ciramadol, clidanac, clobetasol, clocortolona, clometacina, clonitazeno, clonixina, clopirac, cloprednol, clavo, codeína, metil bromuro de codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, cortisona, cortivazol, cropropamida, crotetamida, ciclazocina, deflazacort, dihidrotestosterona, desomorfina, desonida, desoximetasona, dexametasona, dexametasona-21-isonicotinato, dexoxadrol, dextromoramida, dextropropoxifeno, deoxicorticosterona, dezocina, diampromida, diamorfona, diclofenac, difenamizol, difenpiramida, diflorasona, diflucortolona, diflunisal, difluprednato, dihidrocodeína, acetato de enol dihidrocodeinona, dihidromorfina, acetilsalicilato de dihidroxialuminio, dimenoxadol, dimefeptanol,

dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, diprocetilo, dipirona, ditazol, droxicam, emorfazona, ácido enfenámico, enoxolona, epirizol, eptazocina, etersalato, etenzamida, etoheptazina, etoxazeno, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etodolac, etofenamato, etonitazeno, eugenol, felbinac, fenbufeno, ácido fenclózico, fendosal, fenoprofeno, fentanilo, fentiazac, fepradinol, feprazona, floctafenina, fluazacort, flucloronida, ácido flufenámico, flumetasona, flunisolida, flunixin, flunoxaprofeno, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortin butilo, fluocortolona, fluoresona, fluorometolona, fluperolona, flupirtina, fluprednideno, flupredoisolona, fluprocuazona, flurandrenolida, flurbiprofeno, fluticasona, formocortal, fosfosal, ácido gentísico, glafenina, glucametacina, glicol salicilato, guaiazuleno, halcinonida, halobetasol, halometasona, haloprednona, heroina, hidrocodona, hidrocortamato, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, succinato de hidrocortisona, hemisuccinato de hidrocortisona, hidrocortisona 21-lisinato, cipionato de hidrocortisona, hidromorfona, hidroxipetidina, ibufenaco, ibuprofeno, ibuproxam, salicilato de imidazol, indometacina, indoprofeno, isofezolac, isoflupredone, acetato de isoflupredone, isoladol, isometadona, isonixina, isoxepac, isoxicain, cetobemidona, cetoprofeno, cetorolac, p-lactofenetida, lefetamina, levalorfano, levorfanol, levofenacilmorfán, lofentanilo, lonazolac, lornoxicani, loxoprofeno, acetilsalicilato de lisina, mazipredona, ácido meclofenámico, medrisona, ácido mefenámico, meloxicam, meperidina, meprednisona, meptazinol, mesalamina, metazocina, metadona, metotrimeprazina, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, suleptnato de metilprednisolona, ácido metiazínico, metofolina, metopón, mofebutazona, mofezolac, mometasona, morazona, morfina, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, salicilato de morfolina, mirofina, nabumetona, nalbufina, nalorfina, salicilato de 1-naftilo, naproxeno, narceína, nefopam, nicomorfina, nifenazona, ácido niflúmico, nimesulida, 5'-nitro-2'-propoxiacetanilida, norlevorfanol, normetadona,

normorfina, norpipanona, olsalazina, opio, oxaceprol, oxametacina, oxaprozina, oxicodona, oximorfona, oxifenbutazona, papaveretum, parametasona, paranilina, parsalmida, pentazocina, perisoxal, fenacetina, fenadoxona, fenazocina, clorhidrato de fenazopiridina, fenocol, fenoperidina, fenopirazona, fenomorfano, acetilsalicilato de fenilo, fenilbutazona, salicilato de fenilo, feniramidol, piqueetoprofeno, piminodina, pipebuzona, piperilona, pirazolac, piritramida, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, prednicarbato, prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, proglumetacina, proheptacina, promedol, propacetamol, properidina, propiram, propoxifeno, propifenazona, procuazona, ácido proticínico, proxazol, ramifenazona, remifentanilo, metilsulfato de rimazolio, salacetamida, salicina, salicilamida, ácido salicilamida-o acético, ácido salicílico, ácido salicilsulfúrico, salsalato, salverina, simetrida, sufentanilo, sulfasalazina, sulindac, superóxido dismutasa, suprofeno, suxibuzona, talniflumato, tenidap, tenoxicam, terofenamato, tetrandrina, tiazolinobutazona, ácido tiaprofénico, tiaramida, tilidina, tinoridina, tixocortol, ácido tolfenámico, tolmetina, tramadol, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, tropesina, viminol, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno y zomepirac.

[00284] En una realización, un compuesto descrito en la presente solicitud se puede administrar con un inhibidor selectivo de COX-2 para tratar o prevenir la inflamación. Los ejemplos de inhibidores selectivos de COX-2 incluyen deracoxib, parecoxib, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, etoricoxib y lumiracoxib.

[00285] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado se administra en combinación con antraciclina o un inhibidor de Topo II. En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado se administra en combinación con Doxorubicina (Dox). En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado se administra en combinación con bortezomib (y, más ampliamente, incluyendo carfilzomib). Sorprendentemente, se descubrió que un compuesto

proporcionado en combinación con Dox o bortezomib resultó en un efecto sinérgico (es decir, más que aditivo).

Infecciones virales

[00286] Los compuestos y métodos descritos en la presente solicitud pueden usarse para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno asociado con una infección viral, particularmente en seres humanos y otros mamíferos. Un compuesto descrito en la presente se puede administrar antes del inicio, en el inicio o después del inicio de la infección viral. Cuando se usa profilácticamente, los compuestos se proporcionan preferiblemente antes de cualquier infección viral o síntoma.

[00287] Los ejemplos de enfermedades virales incluyen faringitis febril aguda, fiebre faringoconjuntival, queratoconjuntivitis epidémica, gastroenteritis infantil, infecciones Coxsackie, mononucleosis infecciosa, linfoma de Burkitt, hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, infección primaria por HSV-1 (por ejemplo, gingivoestomatitis en niños, amigdalitis y faringitis en adultos, queratoconjuntivitis), infección latente por HSV-1 (por ejemplo, herpes labial y herpes en la boca), infección primaria por HSV-2, infección latente por HSV-2, meningitis aséptica, mononucleosis infecciosa, enfermedad de inclusión citomegálica, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman multicéntrica, linfoma primario de cavidades, SIDA, gripe, síndrome de Reye, sarampión, encefalomielitis postinfecciosa, paperas, lesiones epiteliales hiperplásicas (por ejemplo, verrugas genitales, comunes, planas y plantares, papilomas laríngeos, epidermodisplasia verruciformis), carcinoma cervical, carcinomas de células escamosas, crup, neumonía, bronquiolitis, resfriado común, poliomielitis, rabia, síndrome similar a la gripe, bronquiolitis grave con neumonía, sarampión alemán, rubéola congénita, varicela y herpes zóster.

[00288] Los ejemplos de patógenos virales incluyen adenovirus, virus Coxsackie, virus del dengue, virus de la encefalitis, virus de Epstein-Barr,

virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus del herpes simple tipo 1, virus del herpes simple tipo 2, citomegalovirus, virus del herpes humano tipo 8, virus de inmunodeficiencia humana, virus de la influenza, virus del sarampión, virus de las paperas, virus del papiloma humano, virus de la parainfluenza, virus poliovirus, rabia, virus sincitial respiratorio, virus de la rubéola, virus de la varicela zoster, virus del Nilo Occidental, Dungee y virus de la fiebre amarilla. Los patógenos virales también pueden incluir virus que causan infecciones virales resistentes.

[00289] Los medicamentos antivirales son una clase de medicamentos utilizados específicamente para el tratamiento de infecciones virales. La acción antiviral generalmente se produce en uno de tres mecanismos: la interferencia con la capacidad del virus para infiltrarse en una célula objetivo (por ejemplo, amantadina, rimantadina y pleconaril), la inhibición de la síntesis de virus (por ejemplo, análogos de nucleósidos, por ejemplo, aciclovir y zidovudina (AZT)) y la inhibición de la liberación de virus (por ejemplo, zanamivir y oseltamivir).

[00290] En algunas realizaciones, el patógeno viral se selecciona del grupo que consiste en herpesviridae, flaviviridae, bunyaviridae, arenaviridae, picornaviridae, togaviridae, papovaviridae, poxviridae, virus respiratorios, virus hepáticos y otros virus.

[00291] Los ejemplos de herpesviridae incluyen virus del herpes simple tipo 1; virus del herpes simple tipo 2; citomegalovirus, por ejemplo, citomegalovirus humano; virus de la Varicella-Zoster; virus de Epstein Barr; virus del herpes tipo 6, por ejemplo, virus del herpes humano tipo 6; virus del herpes humano tipo 8, por ejemplo, virus del herpes humano tipo 8.

[00292] Los ejemplos de flaviviridae incluyen virus del dengue, virus del Nilo Occidental, virus de la fiebre amarilla, virus de la encefalitis japonesa y virus Powassen.

[00293] Los ejemplos de bunyaviridae incluyen virus de la fiebre del Valle del Rift, virus de Punta Toro, virus de LaCrosse y virus Marporal.

[00294] Los ejemplos de arenaviridae incluyen virus Tacaribe, virus Pinchinde, virus Junín y virus de la fiebre de Lassa.

[00295] Los ejemplos de picornaviridae incluyen virus de la poliomielitis; enterovirus, por ejemplo, enterovirus-71; y virus de Coxsackie, por ejemplo, virus Coxsackie B3.

[00296] Los ejemplos de togaviridae incluyen virus de la encefalitis, por ejemplo, virus de la encefalitis equina venezolana, virus de la encefalitis equina del este y virus de la encefalitis equina occidental; y virus Chikungunya.

[00297] Los ejemplos de papovaviridae incluyen virus BK, virus JC y virus del papiloma.

[00298] Los ejemplos de poxviridae incluyen virus vaccinia, virus de la viruela y virus del simio.

[00299] Los ejemplos de virus respiratorios incluyen coronavirus SARS; virus de la influenza A, por ejemplo, virus H1N1; y virus sincitial respiratorio.

[00300] Los ejemplos de virus hepáticos incluyen virus de hepatitis B y hepatitis C.

[00301] Los ejemplos de otros virus incluyen adenovirus, por ejemplo, adenovirus-5; virus de la rabia; virus del sarampión; virus del ébola; virus Nipah y norovirus.

Oftalmología

[00302] Los compuestos y métodos descritos en la presente solicitud pueden usarse para tratar o prevenir un trastorno oftalmológico. Los ejemplos de trastornos oftalmológicos incluyen edema macular (edema macular diabético y no diabético), degeneración macular relacionada con la edad en formas húmedas y secas, degeneración macular disciforme asociada a la edad, edema macular cistoide, edema palpebral, edema de retina,

retinopatía diabética, coriorretinopatía, maculopatía neovascular, glaucoma neovascular, uveítis, iritis, vasculitis retiniana, endoftalmitis, panoftalmitis, oftalmía metastásica, coroiditis, epitelitis pigmentaria de la retina, conjuntivitis, ciclitis, escleritis, epiescleritis, neuritis óptica, neuritis óptica retrobulbar, queratitis, blefaritis, desprendimiento exudativo de retina, úlcera corneal, úlcera conjuntival, queratitis numular crónica, enfermedad oftálmica asociada con hipoxia o isquemia, retinopatía del prematuro, retinopatía diabética proliferativa, vasculopatía coroidea polipoidea, proliferación angiomatosa retiniana, oclusión arterial retiniana, oclusión venosa retiniana, enfermedad de Coats, vitreorretinopatía exudativa familiar, enfermedad sin pulso (enfermedad de Takayasu), enfermedad de Eales, síndrome antifosfolipídico, retinopatía leucémica, síndrome de hiperviscosidad sanguínea, macroglobulinemia, retinopatía asociada a interferón, retinopatía hipertensiva, retinopatía de radiación, deficiencia de células madre del epitelio corneal y cataratas.

[00303] Otros trastornos oftalmológicos que se pueden tratar con los compuestos y métodos descritos en la presente invención incluyen vitreorretinopatía proliferativa y desprendimiento de retina crónico.

[00304] Las enfermedades inflamatorias de los ojos también se pueden tratar con los compuestos y métodos descritos en la presente.

Enfermedad neurodegenerativa

[00305] La neurodegeneración es el término general para la pérdida progresiva de la estructura o la función de las neuronas, incluida la muerte de las neuronas. Muchas enfermedades neurodegenerativas, incluidas las enfermedades de Parkinson, de Alzheimer y de Huntington, se producen como resultado de procesos neurodegenerativos. A medida que la investigación avanza, aparecen muchas similitudes entre estas enfermedades a nivel subcelular. El descubrimiento de estas similitudes ofrece la esperanza de avances terapéuticos que podrían mejorar la situación de muchas enfermedades simultáneamente. Existen muchos paralelismos entre los

diferentes trastornos neurodegenerativos, incluidos conjuntos de proteínas anormales, así como la muerte celular inducida.

[00306] La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la pérdida de neuronas y sinapsis en la corteza cerebral y ciertas regiones subcorticales. Esta pérdida provoca una atrofia bruta de las regiones afectadas, incluidas la degeneración en el lóbulo temporal y en el lóbulo parietal y partes de la corteza frontal y la circunvolución cingulada.

[00307] La enfermedad de Huntington causa astrogliosis y pérdida de neuronas espinosas medianas. Hay áreas del cerebro que se ven afectadas según su estructura y los tipos de neuronas que contienen, y se reduce su tamaño a medida que acumulativamente pierden células. Las áreas afectadas se encuentran principalmente en el cuerpo estriado, pero también en las cortezas frontal y temporal. El núcleo subtalámico del cuerpo estriado envía señales de control al globo pálido, el cual inicia y modula el movimiento. Las señales más débiles del núcleo subtalámico causan, por lo tanto, una reducción en el inicio y la modulación del movimiento, lo que da lugar a movimientos característicos del trastorno. Los ejemplos de tratamientos para la enfermedad de Huntington incluyen tetrabenazina, neurolépticos, benzodiacepinas, amantadina, remacemida, ácido valproico, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), mirtazapina y antipsicóticos.

[00308] El mecanismo por el cual se pierden las células cerebrales en la enfermedad de Parkinson puede consistir en una acumulación anormal de la proteína alfa-sinucleína unida a la ubiquitina en las células dañadas. El complejo alfa-sinucleína-ubiquitina no puede dirigirse al proteosoma. Esta acumulación de proteínas forma inclusiones citoplasmáticas proteicas llamadas cuerpos de Lewy. La investigación más reciente sobre patogénesis de la enfermedad ha demostrado que la muerte de las neuronas dopaminérgicas por parte de alfa-sinucleínas se debe a un defecto en la maquinaria que transporta proteínas entre dos grandes orgánulos celulares - el retículo endoplasmático

(ER) y el aparato de Golgi. Ciertas proteínas, como Rab1, pueden revertir esta falla causada por la alfa-sinucleína en modelos animales. Los ejemplos de terapias de la enfermedades de Parkinson incluyen levodopa, agonistas de la dopamina, como bromocriptina, pergolida, pramipexol, ropinirol, piribedil, cabergolina, apomorfina y lisurida, inhibidores de la dopa-descarboxilasa, inhibidores de la MAO-B, como selegilina y rasagilene, anticolinérgicos y amantadina.

[00309] La esclerosis lateral amiotrófica (ELA/enfermedad de Lou Gehrig) es una enfermedad en la cual las neuronas motoras se seleccionan selectivamente para su degeneración. Los ejemplos de terapias para la ELA incluyen riluzol, baclofeno, diazepam, trihexifenidilo y amitriptilina.

[00310] Otros ejemplos de agentes terapéuticos neurodegenerativos incluyen oligonucleótidos antisentido y células madre.

Cicatrización

[00311] Las lesiones son un tipo de trastorno caracterizado por daño celular o al tejido. La cicatrización es un camino dinámico que de manera óptima conduce a la restauración de la integridad y la función del tejido. El proceso de cicatrización consta de tres fases que se superponen. La primera fase es una fase inflamatoria, que se caracteriza por la homeostasis, la agregación plaquetaria y la desgranulación. Las plaquetas, como primera respuesta, sueltan múltiples factores de crecimiento para reclutar células inmunes, células epiteliales y células endoteliales. La fase inflamatoria se produce normalmente durante los días 0 a 5. La segunda etapa de la cicatrización es la fase proliferativa durante la cual los macrófagos y granulocitos invaden la lesión. Los fibroblastos que se infiltran comienzan a producir colágeno. Las características principales de esta fase son epitelización, angiogénesis, formación de tejido granular y producción de colágeno. La fase proliferativa normalmente se produce durante los días 3 a 14. La tercera fase es la fase de remodelación, donde se produce la formación

de la matriz. Los fibroblastos, las células epiteliales y las células endoteliales continúan produciendo colágeno y colagenasa, así como metaloproteasas de matriz (MMP) para la remodelación. Se lleva a cabo la reticulación del colágeno y la lesión se contrae. La fase de remodelación se produce normalmente desde el día 7 hasta el año.

[00312] Los compuestos y composiciones descritas en la presente solicitud pueden usarse para fomentar la cicatrización (por ejemplo, fomentar o acelerar el cierre y/o la cicatrización, mitigar la fibrosis de la cicatriz y/o alrededor de la lesión, inhibir la apoptosis de las células circundantes o próximas a la lesión). Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para fomentar la cicatrización en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto (por ejemplo, un inhibidor de CRM1) o una sal farmacéuticamente aceptable o composición de este. El método no necesita lograr la curación completa o el cierre de la lesión; es suficiente para el método fomentar cualquier grado de cierre de la lesión. En este sentido, el método puede utilizarse solo o como complemento de otros métodos para la curación de los tejidos lesionados.

[00313] Los compuestos y composiciones descritas en la presente solicitud pueden usarse para tratar lesiones durante la fase inflamatoria (o inicial), durante la fase proliferativa de cicatrización (o intermedia) y/o durante la fase de curación (o tardía).

[00314] En algunas realizaciones, el individuo que necesita cicatrización es un ser humano o un animal, por ejemplo, un perro, un gato, un caballo, un cerdo o un roedor, como un ratón.

[00315] En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones descritas en la presente solicitud que demostraron ser útiles para la cicatrización se administran por vía tópica, por ejemplo, cerca del sitio de la lesión o sistémicamente.

[00316] Más específicamente, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición descrita en la presente solicitud se puede administrar (opcionalmente, en combinación con otros agentes) en el sitio de la lesión mediante el recubrimiento de la lesión o la aplicación de un vendaje, apósito, puntos de sutura, etc., que están recubiertos o tratados con el compuesto o la composición descrita en la presente solicitud. Como tal, los compuestos y las composiciones descritas en la presente solicitud pueden formularse para su administración tópica a fin de tratar lesiones superficiales. Las formulaciones tópicas incluyen aquellas que se suministran en la boca (bucal) y sobre la piel, de manera tal que una capa de piel (es decir, la epidermis, la dermis y/o la capa subcutánea) se pone en contacto con el compuesto o la composición descrita en la presente solicititud. Los sistemas de aplicación tópica se pueden usar para administrar formulaciones tópicas de los compuestos y las composiciones descritas en la presente solicitud.

[00317] Alternativamente, los compuestos y las composiciones descritas en la presente solicitud pueden administrarse en el sitio de la lesión o cerca de él, por ejemplo, puede inyectarse una solución, inyectarse una formulación de liberación prolongada o introducirse un implante biodegradable que comprende el compuesto o la composición descrita en la presente solicitud.

[00318] Los compuestos y las composiciones descritas en la presente solicitud pueden usarse para el tratamiento de lesiones agudas o lesiones crónicas. Las lesiones crónicas se producen cuando se interrumpe el proceso de reparación normal. Las lesiones crónicas pueden desarrollarse a partir de lesiones agudas, como resultado de infecciones persistentes no reconocidas o un tratamiento primario inadecuado. En la mayoría de casos, sin embargo, las lesiones crónicas son la etapa final de la descomposición progresiva del tejido debido a una enfermedad venosa, arterial o metabólica vascular, úlceras por presión, daño por radiación o tumores.

[00319] En las lesiones crónicas, la curación no se produce por varias razones, incluidas la circulación inadecuada en las úlceras diabéticas y la necrosis significativa, como en el caso de quemaduras e infecciones. En estas lesiones crónicas, la fase de recuperación o viabilidad es a menudo la etapa que determina la velocidad del proceso. Las células ya no son viables y, por tanto, la fase inicial de recuperación se prolonga por el entorno desfavorable del lecho de herida.

[00320] Las lesiones crónicas incluyen, a modo no taxativo, las siguientes: lesiones cutáneas isquémicas crónicas; úlceras esclerodérmicas; úlceras arteriales; úlceras del pie diabético; úlceras por presión; úlceras venosas; lesiones que no cicatrizan en las extremidades inferiores; úlceras por enfermedades inflamatorias; y/o lesiones de larga data. Otros ejemplos de lesiones crónicas incluyen úlceras crónicas, úlceras diabéticas, lesiones causadas por neuropatía diabética, insuficiencias venosas y arteriales, lesiones por presión y quemaduras por frío y calor. Algunos otros ejemplos de lesiones crónicas incluyen úlceras crónicas, úlceras diabéticas, lesiones causadas por neuropatía diabética, insuficiencias venosas y arteriales y lesiones por presión.

[00321] Las lesiones agudas incluyen, a modo no taxativo, lesiones postquirúrgicas, laceraciones, hemorroides y fisuras.

[00322] En una realización particular, los compuestos y las composiciones descritas en la presente solicitud pueden usarse para curar lesiones diabéticas o acelerar la curación de úlceras en piernas y pies en un individuo, que son consecuencia de una diabetes o isquemia.

[00323] En una realización, la lesión es una lesión superficial. En otra realización, la lesión es una herida quirúrgica (por ejemplo, abdominal o herida quirúrgica gastrointestinal). En una realización adicional, la lesión es una quemadura. En otra realización, la lesión es el resultado de la exposición a radiación.

[00324] Los compuestos y las composiciones descritas en la presente solicitud también pueden usarse para cicatrizas lesiones diabéticas, lesiones gastrointestinales o una adhesión producida, por ejemplo, por una operación.

[00325] Los compuestos y las composiciones descritas en la presente solicitud también se pueden utilizar para cicatrizar lesiones que son consecuencia de otra enfermedad. Por ejemplo, en enfermedades inflamatorias de la piel, como la psoriasis y la dermatitis, hay numerosos casos de lesiones en la piel que son consecuencia de la enfermedad y se producen por un profundo agrietamiento de la piel o por el rascado. Los compuestos y las composiciones descritas en la presente solicitud se pueden utilizar para cicatrizar lesiones que son consecuencia de estas enfermedades, por ejemplo, enfermedades inflamatorias de la piel, como psoriasis y dermatitis.

[00326] En una realización adicional, la lesión es una lesión interna. En un aspecto específico, la lesión interna es una lesión crónica. En otro aspecto específico, la lesión es una lesión vascular. En otro aspecto específico, la lesión interna es una úlcera. Los ejemplos de lesiones internas incluyen, a modo no taxativo, fístulas y lesiones internas asociadas con cirugías estéticas, indicadores internos, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, suturas quirúrgicas internas y fijación esquelética. Otros ejemplos de lesiones internas incluyen, a modo no taxativo, fístulas y lesiones internas asociadas con la cirugía estética, indicadores internos, suturas quirúrgicas internas y fijación esquelética.

[00327] Los ejemplos de lesiones incluyen, a modo no taxativo, abrasiones, avulsiones, heridas soplantes (es decir, neumotórax abierto), lesiones por quemaduras, contusiones, heridas de bala, heridas incisas, heridas abiertas, heridas penetrantes, heridas perforantes, heridas punzantes, heridas en sedal, puñaladas, heridas quirúrgicas, heridas subcutáneas, lesiones diabéticas o heridas tangenciales. Los ejemplos adicionales de lesiones que pueden tratarse con los compuestos y las composiciones descritas

en la presente solicitud incluyen enfermedades o lesiones agudas, como quemaduras térmicas, quemaduras químicas, quemaduras por radiación, quemaduras causadas por la exposición excesiva a radiación ultravioleta (por ejemplo, quemaduras de sol); daño a los tejidos corporales, como el periné, como resultado del trabajo de parto y el parto; lesiones sufridas durante procedimientos médicos, como episiotomías; lesiones inducidas por trauma, incluidos cortes, incisiones, excoriaciones; lesiones sufridas por accidentes; heridas postquirúrgicas, así como enfermedades crónicas, como úlceras por presión, úlceras de decúbito, enfermedades relacionadas con la diabetes y la mala circulación y todos los tipos de acné. Además, la herida puede incluir dermatitis, como impétigo, intertrigo, foliculitis y eczema, lesiones después de una cirugía dental; enfermedad periodontal; lesiones posteriores a traumatismos y lesiones asociadas a tumores. Otros ejemplos de lesiones incluyen mordeduras de animales, enfermedades arteriales, picaduras de insectos, infecciones óseas, pieles con algún tipo de alteración/injertos musculares, gangrena, desgarros en la piel o laceraciones, envejecimiento de la piel, incisiones quirúrgicas, incluida la cicatrización lenta o la no cicatrización de heridas quirúrgicas, hemorragia intracerebral, aneurisma, astenia dermal e infecciones posteriores a operaciones.

[00328] En realizaciones preferidas, la lesión se selecciona del grupo que consiste en una lesión por quemadura, una herida incisa, una herida abierta, una herida quirúrgica o postquirúrgica, una lesión diabética, una quemadura térmica, una quemadura química, una quemadura por radiación, una úlcera por presión, una úlcera de decúbito, yuna enfermedad relacionada con la diabetes o la mala circulación. En realizaciones más preferidas, la lesión se selecciona del grupo que consiste en una herida incisa, una herida abierta, una herida quirúrgica o postquirúrgica, una lesión diabética, una úlcera por presión, una úlcera de decúbito y una enfermedad o una lesión relacionada con la diabetes o la mala circulación.

[00329] En algunas realizaciones, la lesión se selecciona del grupo que consiste en una lesión no producida por radiación, una herida incisa, una herida abierta, una herida quirúrgica o postquirúrgica, una lesión diabética, una quemadura térmica, una quemadura química, una úlcera por presión, una úlcera de decúbito, yuna enfermedad relacionada con la diabetes o la mala circulación. En algunas realizaciones, la lesión se selecciona del grupo que consiste en una herida incisa, una herida abierta, una herida quirúrgica o postquirúrgica, una lesión diabética, una úlcera por presión, una úlcera de decúbito y una enfermedad relacionada con la diabetes o la mala circulación.

[00330] La presente descripción también se refiere a los métodos y las composiciones que sirven para reducir la formación de cicatrices durante la cicatrización en un individuo. Los compuestos y las composiciones descritas en la presente solicitud pueden administrarse directamente a la lesión o a las células próximas a la lesión en una cantidad efectiva para reducir la formación de cicatrices en la herida y/o alrededor de ella. Por lo tanto, en algunas realizaciones, se proporciona un método para reducir la formación de cicatrices durante la cicatrización de heridas. El método consiste en administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente solicitud (por ejemplo, un inhibidor de CRM1) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[00331] La lesión puede incluir cualquier lesión a cualquier parte del cuerpo de un individuo. De conformidad con las realizaciones se proporcionan métodos para mejorar, reducir o disminuir la formación de cicatrices en un individuo que ha sufrido una lesión por quemadura. De conformidad con las realizaciones preferidas se proporcionan métodos para tratar, reducir la aparición o reducir la probabilidad de desarrollar cicatrices hipertróficas en un individuo que ha sufrido una lesión aguda o crónica.

Otros trastornos

[00332] Los compuestos y las composiciones descritas en la presente solicitud también pueden usarse para tratar el crecimiento anormal de tejido y la fibrosis, que incluyen miocardiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía restrictiva, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, glomerulonefritis y otros trastornos renales.

Radioterapia combinada

[00333] Los compuestos y las composiciones descritas en la presente solicitud son útiles como radiosensibilizadores. Por lo tanto, los compuestos y las composiciones descritas en la presente solicitud se pueden administrar en combinación con radioterapia. La radioterapia es el uso médico de la radiación de alta energía (por ejemplo, rayos X, rayos gamma, partículas cargadas) para reducir los tumores y matar las células malignas y se utiliza generalmente como parte del tratamiento contra el cáncer. La radioterapia destruye las células malignas al dañar su ADN.

[00334] La radioterapia se puede administrar a un paciente de varias maneras. Por ejemplo, la radiación se puede enviar desde una fuente externa, como una máquina ubicada fuera del cuerpo del paciente, como ocurre en la radioterapia de haz externo. La radioterapia de haz externo para el tratamiento del cáncer utiliza una fuente de radiación que es externa al paciente, típicamente un radioisótopo, como ^{60}Co, ^{137}Cs, o una fuente de rayos x de alta energía, como un acelerador lineal. La fuente externa produce un haz colimado dirigido al sitio del tumor del paciente. La radioterapia externa evita algunos de los problemas de la radioterapia interna, pero lamentable y necesariamente, en la trayectoria del haz de radiación, irradia a un volumen significativo de tejido no tumoral o saludable junto con el tejido tumoral.

[00335] El efecto adverso de la irradiación del tejido sano puede reducirse al mismo tiempo que se mantiene una dosis dada de la radiación en el tejido tumoral mediante la proyección del haz de radiación externa en el paciente en distintos ángulos "pórtico", lo que produce que los haces converjan

en el sitio del tumor. Los elementos de volumen particulares del tejido sano cambian a lo largo de la trayectoria del haz de radiación, lo que reduce la dosis total a cada uno de esos elementos de tejido sano durante todo el tratamiento.

[00336] La irradiación de tejido sano también se puede reducir al colimar fuertemente el haz de radiación a la sección transversal general del tumor tomado perpendicularmente al eje del haz de radiación. Existen numerosos sistemas para producir una colimación circunferencial, algunos de los cuales utilizan múltiples persianas deslizantes que, con variables, pueden generar una máscara radio-opaca de contorno arbitrario.

[00337] Para la administración de la radioterapia externa, la cantidad para un volumen de tratamiento pueden ser fracciones de al menos aproximadamente 1 Gray (Gy), al menos una vez cada dos días. En una realización particular, la radiación para un volumen de tratamiento pueden ser fracciones de al menos aproximadamente 2 Gray (Gy), al menos una vez al día. En otra realización particular, la radiación para un volumen de tratamiento pueden ser fracciones de al menos aproximadamente 2 Gray (Gy), al menos una vez al día, durante cinco días consecutivos por semana. En otra realización particular, la radiación para un volumen de tratamiento se administra en fracciones de 10 Gy cada dos días, tres veces por semana. En otra realización particular, se administran a un paciente un total de al menos aproximadamente 20 Gy. En otra realización particular, se administran a un paciente al menos aproximadamente 30 Gy. En otra realización particular, se administran a un paciente al menos aproximadamente 40 Gy.

[00338] Por lo general, el paciente recibe radioterapia externa cuatro o cinco veces a la semana. Todo el tratamiento suele durar de una a siete semanas, según el tipo de cáncer y el objetivo del tratamiento. Por ejemplo, un paciente puede recibir una dosis de 2 Gy/día durante 30 días.

[00339] La radioterapia interna es terapia de radiación localizada, es decir, la fuente de radiación se coloca en el sitio del tumor o área afectada.

La radioterapia interna puede administrarse mediante la colocación de una fuente de radiación dentro del área que requiere tratamiento o al lado de ella. La radioterapia interna también se llama braquiterapia. La braquiterapia incluye el tratamiento intracavitario y el tratamiento intersticial. En el tratamiento intracavitario se colocan receptáculos que contienen fuentes radiactivas dentro o cerca del tumor. Las fuentes se ubican en las cavidades corporales. En el tratamiento intersticial, las fuentes radiactivas se colocan en el tumor. Estas fuentes radiactivas pueden permanecer en el paciente de forma permanente. Por lo general, las fuentes radiactivas se retiran del paciente después de varios días. Las fuentes radiactivas son receptáculos.

[00340] Existen varios métodos para la administración de un agente radiofarmacéutico. Por ejemplo, el agente radiofarmacéutico puede administrarse mediante administración dirigida o sistémica de conjugados radiactivos específicos, como un anticuerpo radiomarcado, un péptido radiomarcado y un sistema de liberación de liposomas. En una realización particular de administración dirigida, el agente farmacéutico radiomarcado puede ser un anticuerpo radiomarcado. Véase, por ejemplo, A. M. Ballangrud, et al. *Cancer Res*., 2001; 61:2008-2014 y Goldenber, D.M. *J. Nucl.* Med., 2002; 43 (5): 693-713, cuyos contenidos se incorporan a la presente a modo de referencia.

[00341] En otra realización particular de administración dirigida, el agente farmacéutico puede administrarse en forma de sistemas de liberación de liposomas, como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos, como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. Véase, por ejemplo, Emfietzoglou D, Kostarelos K, Sgouros G., An analytical dosimetry study for the use of radionuclide-liposome conjugates in internal radiotherapy. J Nucl Med 2001; 42:499-504, cuyo contenido se incorpora a la presente a modo de referencia.

[00342] En otra realización particular de administración dirigida, el agente farmacéutico radiomarcado puede ser un péptido radiomarcado. Véase, por ejemplo, Weiner RE, Thakur ML. Radiolabeled peptides in the diagnosis and therapy of oncological diseases. Appl Radiat Isot 2002 Nov;57(5):749-63, cuyo contenido se incorpora a la presente a modo de referencia.

[00343] Además de cumplir la función de administración dirigida, la braquiterapia se puede utilizar para liberar el agente radiofarmacéutico en el sitio objetivo. La braquiterapia es una técnica que pone las fuentes de radiación lo más cerca posible del sitio del tumor. A menudo, la fuente se inserta directamente en el tumor. Las fuentes radiactivas pueden tener la forma de cables, semillas o varillas. Generalmente, se usan cesio, iridio o yodo.

[00344] La radioterapia sistémica es otro tipo de terapia de radiación e implica el uso de sustancias radiactivas en la sangre. La radioterapia sistémica es una forma de terapia dirigida. En la radioterapia sistémica, el paciente normalmente ingiere o recibe una inyección de una sustancia radiactiva, como yodo radiactivo o una sustancia radioactiva unida a un anticuerpo monoclonal.

[00345] "Agente radiofarmacéutico", como se define en el presente documento, se refiere a un agente farmacéutico que contiene al menos un radioisótopo emisor de radiación. Los agentes radiofármacos se utilizan habitualmente en la medicina nuclear a los fines de diagnóstico y/o terapia de diversas enfermedades. El agente farmacéutico radiomarcado, por ejemplo, un anticuerpo radiomarcado, contiene un radioisótopo (RI) que sirve como fuente de radiación. Como se menciona en la presente solicitud, el término "radioisótopo" incluye radioisótopos metálicos y no metálicos. El radioisótopo se selecciona sobre la base de la aplicación médica de los agentes farmacéuticos radiomarcados. Cuando el radioisótopo es un radioisótopo metálico, generalmente se emplea un quelante para unir el radioisótopo metálico al resto de la molécula. Cuando el radioisótopo es un radioisótopo no

metálico, el radioisótopo no metálico está generalmente unido, de manera directa o por medio de un enlazador, al resto de la molécula.

[00346] Como se usa en la presente solicitud, un "radioisótopo metálico" es cualquier radioisótopo metálico adecuado, que resulta útil para un procedimiento terapéutico o de diagnóstico in vivo o in vitro. Los radioisótopos metálicos adecuados incluyen a modo no taxativo: Actinio-225, Antimonio-124, Antimonio-125, Arsénico-74, Bario-103, Bario-140, Berilio-7, Bismuto-206, Bismuto-207, Bismuto-212, Bismuto-213, Cadmio-109, Cadmio-115m, Calcio-45, Cerio-139, Cerio-141, Cerio-144, Cesio-137, Cromo-51, Cobalto-55, Cobalto-56, Cobalto-57, Cobalto-58, Cobalto-60, Cobalto-64, Cobre-60, Cobre-62, Cobre-64, Cobre-67, Erbio-169, Europio-152, Galio-64, Galio-67, Galio-68, Gadolinio 153, Gadolinio-157, Oro-195, Oro-199, Hafnio-175, Hafnio-175-181, Holmio-166, Indio-110, Indio-111, Iridio-192, Hierro-55, Hierro-59, Criptón-85, Plomo-203, Plomo-210, Lutecio-177, Manganeso-54, Mercurio-197, Mercurio-203, Molibdeno-99, Neodimio-147, Neptunio-237, Níquel-63, Niobio-95, Osmio-185+191, Paladio-103, Paladio-109, Platino-195m, Praseodimio-143, Prometio-147, Prometio-149, Protactinio-233, Radio-226, Renio-186, Renio-188, Rubidio-86, Rutenio-97, Rutenio-103, Rutenio-105, Rutenio-106, Samario-153, Escandio-44, Escandio-46, Escandio-47, Selenio-75, Plata-110m, Plata-111, Sodio-22, Estroncio-85, Estroncio-89, Estroncio-90, Azufre-35, Tantalio-182, Tecnecio-99m, Telurio-125, Telurio-132, Talio-204, Torio-228, Torio-232, Talio-170, Estaño-113, Estaño-114, Estaño-117m, Titanio-44, Tungsteno-185, Vanadio-48, Vanadio-49, Iterbio-169, Itrio-86, Itrio-88, Itrio-90, Itrio-91, Zinc-65, Zirconio-89 y Zirconio-95.

[00347] Como se usa en la presente solicitud, un "radioisótopo no metálico" es cualquier radioisótopo no metálico adecuado, que resulta útil para un procedimiento terapéutico o de diagnóstico in vivo o in vitro. Los radioisótopos no metálicos adecuados incluyen a modo no taxativo: Yodo-131,

Yodo-125, Yodo-123, Fósforo-32, Astato-211, Flúor-18, Carbono-11, Oxígeno-15, Bromo-76 y Nitrógeno-13.

[00348] Identificar el isótopo más apropiado para la radioterapia requiere sopesar varios factores. Estos incluyen la captación y la retención del tumor, la depuración sanguínea, la frecuencia de administración de la radiación, la vida media y la actividad específica del radioisótopo y la viabilidad de la producción a gran escala del radioisótopo de manera económica. El punto clave para un radiofármaco terapéutico es administrar la cantidad necesaria de dosis de radiación a las células tumorales y lograr un efecto citotóxico o tumoricida sin causar efectos secundarios descontrolados.

[00349] Se prefiere que la vida media física del radioisótopo terapéutico sea similar a la vida media biológica del agente radiofarmacéutico en el sitio del tumor. Por ejemplo, si la vida media del radioisótopo es demasiada corta, la mayor parte de la descomposición se habrá producido antes de que el radiofármaco haya alcanzado la máxima relación de objetivo/segundo plano. Por otro lado, demasiado tiempo de vida media podría causar una dosis de radiación innecesaria a los tejidos normales. Lo ideal sería que el radioisótopo tenga una vida media suficientemente larga como para alcanzar una tasa de dosis mínima e irradiar todas las células durante las fases del ciclo celular más sensibles a la radiación. Además, la vida media de un radioisótopo tiene que ser lo suficientemente larga como para permitir un tiempo adecuado para la fabricación, la liberación y el transporte.

[00350] Otras consideraciones prácticas en la selección de un radioisótopo para una aplicación dada en el tratamiento de tumores son la disponibilidad y la calidad. La pureza tiene que ser suficiente y reproducible, dado que las impurezas pueden afectar el radiomarcado y la pureza radioquímica del radiofármaco.

[00351] Los sitios receptores objetivo en tumores suelen ser limitados en cantidad. Por eso, se prefiere que el radioisótopo tenga alta

actividad específica. La actividad específica depende principalmente del método de producción. Deben minimizarse las trazas metálicas contaminantes ya que a menudo compiten con el radioisótopo por el quelante y sus complejos metálicos compiten por el receptor que se une con el agente quelado radiomarcado.

[00352] El tipo de radiación que es adecuado para su uso en los métodos de la presente invención puede variar. Por ejemplo, la radiación puede ser electromagnética o por partículas. La radiación electromagnética útil en la práctica de la presente invención incluye, a modo no taxativo, rayos X y rayos gamma. La radiación por partículas útil en la práctica de la presente invención incluye, a modo no taxativo, haces de electrones (partículas beta), haces de protones, haces de neutrones, partículas alfa y mesones pi negativos. La radiación puede ser administrarse mediante el uso de aparatos de tratamiento de rayos y métodos convencionales y por métodos intraoperatorios y estereotáxicos. Para mayores detalles sobre los tratamientos de radiación adecuados para su uso en la práctica de la presente invención, véase Steven A. Leibel et al., Textbook of Radiation Oncology (1998) (publ. WB Saunders Company) y, en particular, los capítulos 13 y 14. La radiación también se puede administrar por otros métodos, como la administración dirigida, por ejemplo, mediante "semillas" radiactivas o la administración sistémica de conjugados radiactivos dirigidos. J. Padawer et al., Combined Treatment with Radioestradiol lucanthone in Mouse C3HBA Mammary Adenocarcinoma and with Estradiol lucanthone in an Estrogen Bioassay, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 7:347-357 (1981). En la práctica de la presente invención se pueden utilizar otros métodos de administración de la radiación.

[00353] Para la terapia de tumores se investigaron emisores de partícula α y β. Las partículas alfa son particularmente buenos agentes citotóxicos porque disipan una gran cantidad de energía dentro de uno o dos diámetros celulares. Los emisores de partícula β tienen rangos de penetración

de partícula relativamente largos (2-12 mm en el tejido) en función del nivel de energía. La penetración de largo alcance es particularmente importante para tumores sólidos que tienen una expresión del receptor y/o flujo de sangre heterogéneo. Los emisores de partículas β producen a una distribución de dosis más homogénea incluso cuando se distribuyen heterogéneamente dentro del tejido objetivo.

[00354] En una realización particular, las cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos y las composiciones descritas en la presente solicitud se administran en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de la terapia de radiación para tratar el cáncer (por ejemplo, cáncer de pulmón, como cáncer de pulmón de células no pequeñas). Los entendidos en la técnica podrán determinar la cantidad de radiación necesaria basándose en las dosis conocidas para un tipo particular de cáncer. Véase, por ejemplo, Cancer Medicine, 5ta edición, Editado por R.C. Bast et al., Julio de 2000, BC Decker.

[00355] La divulgación anterior describe en general la presente invención. Se puede tener una idea más acabada mediante los siguientes ejemplos específicos. Estos Ejemplos se describen únicamente a fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención. Los cambios en formas y la sustitución de equivalentes se contemplan como circunstancias ser or resultar convenientes. Aunque en la presente solicitud se han utilizado términos específicos, estos términos están pretenden tener un sentido descriptivo y no limitante.

EJEMPLIFICACIÓN

Abreviaturas

Ac	acetilo
ACN	Acetonitrilo
Boc	terc-butoxi carbonilo
CI	Ionización Química

DIPEA	N, N-diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	(difenilfosfino) ferroceno
EDCI	3-(amino metileno etilamina) -N, N-dimetilpropan-1-amina
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EI	ionización por impacto de electrones
equiv(s).	equivalente/s
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	Etanol
Et	Etilo
g	gramo/s
h	hora/s
	HATU (Dimetilamino)-N, N-dimetil (3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b] piridin-3-iloxi) metanimino hexafluorofosfato
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
LAH	hidruro de litio y aluminio
LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
LRMS	espectrometría de masas de baja resolución
Me	metilo
mg	miligramo/s
min	minuto/s
ml	mililitro/s
Ms	Mesitil o mesilo
NMR	resonancia magnética nuclear
PBS	salina tamponada con fosfato
PEG	polietilenglicol
Pf	fenil
RT, rt, r.t.	Temperatura ambiente

SDS-PAGE electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecil sulfato de sodio

T3P Anhídrido propilfosfónico (disponible en Archimica)

TFA ácido trifluoroacético

THF tetrahidrofurano

t_R Tiempo de retención

[00356] A lo largo de la siguiente descripción de estos procesos se entiende que, cuando se considere conveniente, los grupos protectores adecuados se incorporarán y, posteriormente se retirarán, de los diversos reactivos e intermediarios de una manera que podrán entender fácilmente los entendidos en la técnica de la síntesis orgánica. Se describen procedimientos convencionales para usar estos grupos protectores así como ejemplos adecuados de grupos protectores, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999). También debe entenderse que una transformación de un grupo o sustituyente por otro grupo o sustituyente mediante manipulación química se puede realizar en cualquier producto intermedio o final en el camino sintético hacia el producto final, en el que el tipo de transformación posible está limitado solo por la incompatibilidad inherente de otras funcionalidades realizadas por la molécula en esa etapa a las enfermedades o reactivos empleados en la transformación. Estas incompatibilidades inherentes y la manera de eludirlas mediante transformaciones adecuadas y pasos sintéticos en un orden adecuado, serán de fácil comprensión para los entendidos en la técnica de la síntesis orgánica. A continuación se dan ejemplos de transformaciones y se debe entender que las transformaciones descritas no se limitan solamente a sustituyentes o grupos genéricos respecto de los cuales se ejemplifican las transformaciones. Las referencias y descripciones en otras transformaciones adecuadas se presentan en “Comprehensive Organic Transformations – A Guide to Functional Group Preparations” R. C. Larock, VHC Publishers, Inc.

(1989). Las referencias y descripciones en otras reacciones adecuadas se describen en libros de texto de química orgánica, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry", marzo, 4ta edición, McGraw Hill (1992) o “Organic Synthesis”, Smith, McGraw Hill, (1994).

[00357] Las técnicas de purificación de intermedios y productos finales incluyen, por ejemplo, cromatografía de fase inversa y recta en columna o plato giratorio, recristalización, destilación y extracción líquido-líquido o sólido-líquido, serán de fácil comprensión para los entendidos en la técnica. Las definiciones de sustituyentes y grupos son los de la fórmula I, excepto cuando exista una definición diferente. El término "temperatura ambiente" y "temperatura ambiental" se entenderá, salvo indicación en contrario, una temperatura de entre 16 y 25°C. El término "reflujo" significa, a menos que se indique lo contrario, en referencia a un disolvente empleado, una temperatura a punto de ebullición o superior del disolvente.

[00358] A continuación se describe un método LCMS típico utilizado para caracterizar compuestos sintetizados:

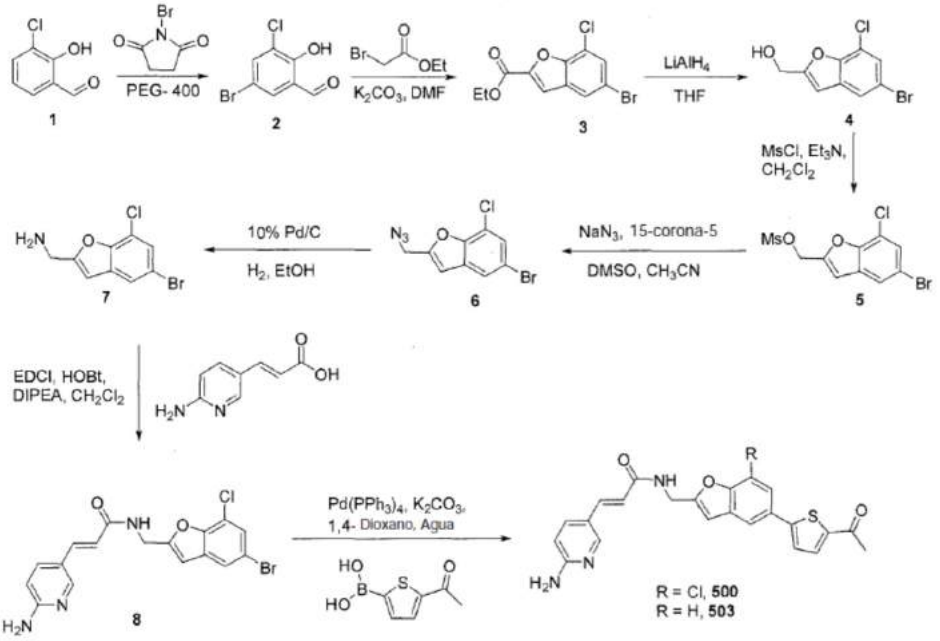
Fase móvil: A: agua (0.01% TFA); B: CAN (0.01% TFA)
Gradiente: 5% B aumento a 100% B dentro de 1.2 min, 100% B por 1.3 min
Velocidad: 2.0 mL/min
Columna: SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5 µm
Temperatura de la columna: 50 °C
Detección: UV (214, 254 nm) y MS (ESI, Pos mode, 110-1000 amu).

A menos que se indique lo contrario, el tiempo de retención informado para los compuestos sintetizados se obtuvo mediante el uso del método LCMS.

[00359] Se entiende que los compuestos respecto de los cuales no se muestra una síntesis específica se pueden realizar de conformidad con los procedimientos generales descritos en la presente.

Ejemplo 1. Métodos Sintéticos

Síntesis de (*E*)-*N*-((5-(5-acetiltiofen-2-il)-7-clorobenzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il) acrilamina (500) y (*E*)-*N*-((5-(5-acetiltiofen-2-il)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamina (503).



[00360] Síntesis de 5-bromo-3-cloro-2-hidroxibenzaldehído (2): se disolvió 3-cloro-2-hidroxibenzaldehído (**1**) (10 g, 63.87 mmol) en PEG-400 (50 mL) a temperatura ambiente. Se agregó *N*-bromosuccinimida (11.94 g, 67.06 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre anhidro Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para proporcionar 5-bromo-3-cloro-2-hidroxibenzaldehído (**2**), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (s, 1H).

[00361] Síntesis de 5-bromo-7-clorobenzofuran-2-carboxilato de etilo (3): se disolvió 5-bromo-3-cloro-2-hidroxibenzaldehído (**2**) (13.90 g,

59.03 mmol) en DMF a temperatura ambiente. Se agregaron 2-bromoacetato de etilo (10.19 mL, 88.55 mmol) y carbonato de potasio (20.40 g, 147.58 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se transfirió a agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-4% de acetato de etilo / n-hexano) para obtener 5-bromo-7-clorobenzofuran-2-carboxilato de etilo (**3**). (Rendimiento: 4.40 g, 25%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71-7.66 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.10-4.08 (m, 2H), 1.50-1.49 (m, 3H).

[00362] Síntesis de (5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il) metanol (4): 5-bromo-7-clorobenzofuran-2-carboxilato de etilo (**3**) (4.80 g, 15.82 mmol) se disolvió en THF (150 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a -20 °C y se agregó por goteo hidruro de litio aluminio 1M en THF (11 mL, 11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, se transfirió a agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre anhidro Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para proporcionar producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-15% de acetato de etilo / n-hexano) para obtener (5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il) metanol (**4**). (Rendimiento: 3 g, 73 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.66-5.63 (m, 1H), 4.62 (d, J = 4 Hz, 2H). LCMS: m/z 262.5 $[M+H]^+$, t_R = 2.30 min.

[00363] Síntesis de metanosulfonato de (5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il) metilo (5): se disolvió (5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il) metanol (**4**) (4 g, 15.29 mmol) en diclorometano (40 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó por goteo trietilamina (3.19 mL, 22.94 mmol)

seguido de metanocloruro de sulfonilo (1.44 mL, 18.35 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua helada y se extrajo con diclorometano (3 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 4.8 g de metanosulfonato de (5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il) metilo en bruto (**5**), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.33 (s, 3H). LCMS: *m/z* 339.56 $[M+H]^+$, t_R = 2.78 min.

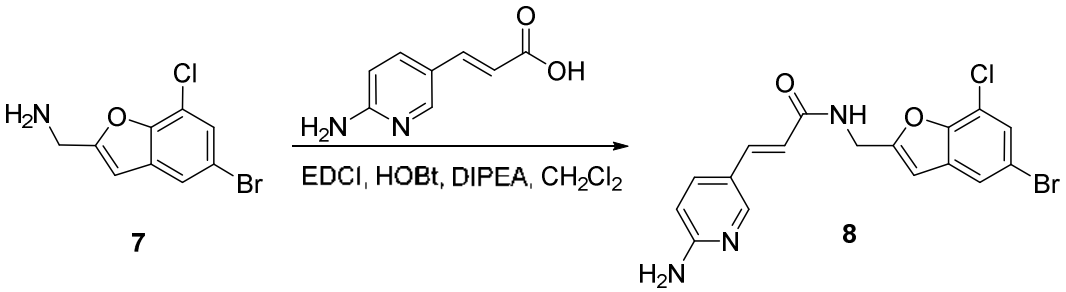
[00364] Síntesis de 2-(azidometil)-5-bromo-7-clorobenzofuran (6): metanosulfonato de (5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)metilo (**5**) (4.8 g, 14.13 mmol) se disolvió en acetonitrilo (48 mL) a temperatura ambiente. Azida de sodio (1.83 g, 28.26 mmol), sulfóxido de dimetilo (1.50 mL, 21.20 mmol) y 15-corona-5 (0.48 g, 2.12 mmol) se agregaron a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4 g de 2-(azidometil)-5-bromo-7-clorobenzofuran en bruto (**6**), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.75 (s, 2H).

[00365] Síntesis de (5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il) metanamina (7): 2 se disolvió -(Azidometil)-5-bromo-7-clorobenzofuran (**6**) (4 g, 13.96 mmol) en etanol (40 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 gaseoso y se agregó paladio 10% sobre carbono (0.8 g). La mezcla de reacción se purgó con H_2 gaseoso y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con diclorometano (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para

proporcionar 3.45 g de (5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il) metanamina en bruto (**7**), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H). LCMS: *m/z* 262.0 $[M+H]^+$, t_R = 1.80 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il) metil) acrilamina (8):

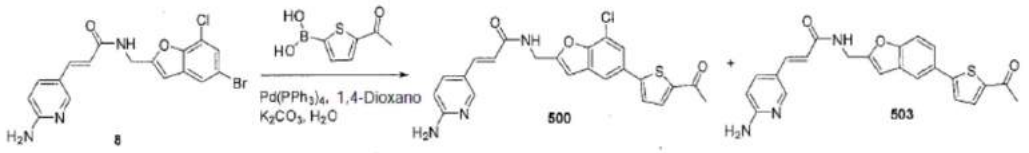
Procedimiento general 1: acoplamiento de amida



[00366] Se disolvió (5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il) metanamina (**7**) (3.45 g, 13.24 mmol) en diclorometano (35 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il) acrílico (3.25 g, 19.86 mmol), EDCI (3.04 g, 15.89 mmol) y HOBt (2.14 g, 15.89 mmol) se agregaron seguido de DIPEA (6.80 mL, 39.72 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 8 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH 0-5% en CH_2Cl_2) para obtener (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il) metil) acrilamina (**8**). (Rendimiento: 5.14 g, 95%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.69-8.67 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.54-6.52 (m, 1H), 6.43 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.59-4.57 (m, 1H). LCMS: *m/z* 406.6 $[M+H]^+$, t_R = 2.04 min.

Síntesis de (*E*)-*N*-((5-(5-acetiltiofen-2-il)-7-clorobenzofuran-2-il) metil)-3-(6-aminopiridin-3-il) acrilamina (500) y (*E*)-*N*-((5-(5-acetiltiofen-2-il)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamina (503):

Procedimiento general 2: acoplamiento cruzado



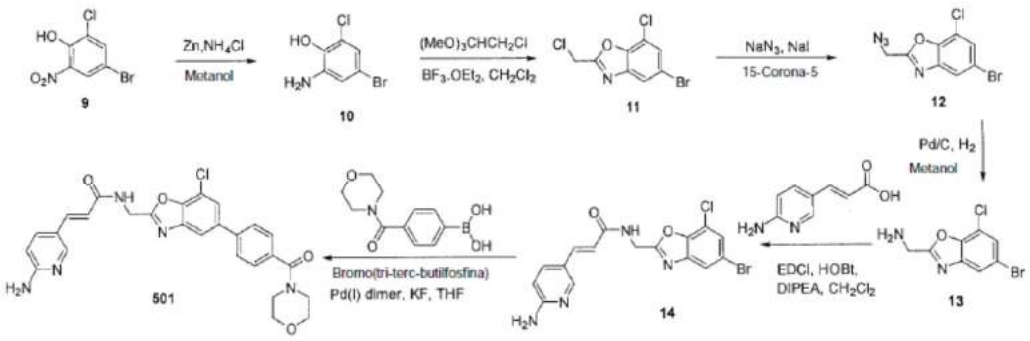
[00367] Se disolvió (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il) metil) acrilamina (**8**) (0.23 g, 0.56 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) a temperatura ambiente y se desgasificó con N_2 gaseoso durante 5 min. Se agregaron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.032 g, 0.02 mmol) y ácido 5-acetil tiofeno-2-borónico (0.14 g, 0.84 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 min. Se agregó una solución desgasificada de K_2CO_3 (0.12 g, 0.84 mmol) en 0.5 mL de agua y la mezcla de reacción se irradió bajo microondas durante 15 min a 80 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se transfirió a agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH 0-6% en CH_2Cl_2) para obtener (*E*)-*N*-((5-(5-acetiltiofen-2-il)-7-clorobenzofuran-2-il) metil)-3-(6-aminopiridin-3-il) acrilamina (**500**) y (*E*)-*N*-((5-(5-acetiltiofen-2-il)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamina (**503**).

[00368] Datos para **500**: (Rendimiento: 0.017 g, 6.65%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66-8.63 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.36 (d, J = 15.6 Hz,

1H), 6.90 (s, 1H), 6.49-6.40 (m, 4H), 4.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.55-2.50 (m, 3H). LCMS: *m/z* 452.93 $[M+H]^+$, t_R = 2.06 min.

[00369] Datos para **503**: (Rendimiento: 0.02 g, 8%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61-8.58 (m, 1H), 8.08 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.49-6.40 (m, 4H), 4.57 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.55-2.50 (m, 3H). LCMS: *m/z* 418.48 $[M+H]^+$, t_R = 1.92 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil) fenil)benzo[*d*]oxazol-2-il)metil)acrilamina (501):



[00370] **Síntesis de 2-amino-4-bromo-6-clorofenol (10):** se disolvió 4-bromo-2-cloro-6-nitrofenol (**9**) (10 g, 39.61 mmol) en metanol (100 mL) a temperatura ambiente. Se agregó zinc en polvo (13 g, 198 mmol) a la mezcla de reacción seguido de la adición por goteo de NH_4Cl saturado (100 mL) a temperatura ambiente (**PRECAUCIÓN:** Reacción exotérmica se observó). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con acetato de etilo (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar en bruto 2-amino-4-bromo-6-clorofenol (**10**), que se utilizó en la siguiente etapa sin

purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97-8.85 (s a, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.57-5.10 (s a, 2H).

[00371] Síntesis de 5-bromo-7-cloro-2-(clorometil)benzo[*d*]oxazol (11): se disolvió 2-cloro-1,1,1-trimetoxietano (0.3 mL, 2.04 mmol) en diclorometano (20 mL) a temperatura ambiente y se enfrió a 0 °C. Se agregó por goteo borontrifluoruro eterato (0.5 mL, 4.09 mmol) seguido de 2-amino-4-bromo-6-clorofenol (**10**) (0.5 g, 2.25 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se transfirió a solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar compuesto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-20% de acetato de etilo/n-hexano) para obtener 5-bromo-7-cloro-2-(clorometil)benzo[*d*]oxazol (**11**). (Rendimiento: 0.18 g, 19%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.78 (s, 2H).

[00372] Síntesis de 2-(azidometil)-5-bromo-7-clorobenzo[*d*]oxazol (12): se disolvió 5-bromo-7-cloro-2-(clorometil)benzo[*d*]oxazol (**11**) (0.1 g, 0.35 mmol) en acetonitrilo (2 mL) a temperatura ambiente. Azida de sodio (0.03 g, 0.42 mmol), 15-corona-5 (0.010 g) y yoduro de sodio (0.03 g, 0.177 mmol) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se transfirió a agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para obtener 0.13 g de en bruto 2-(azidometil)-5-bromo-7-clorobenzo[*d*]oxazol (**12**), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H).

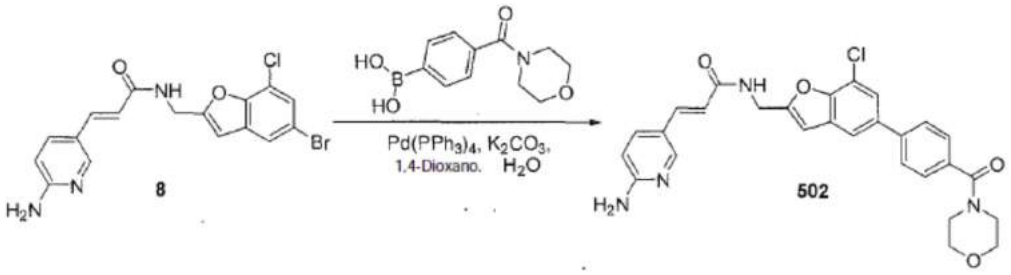
[00373] Síntesis de (5-bromo-7-clorobenzo[*d*]oxazol-2-il)metanamina (13): se disolvió 2-(azidometil)-5-bromo-7-clorobenzo[*d*]oxazol (**12**) (0.3 g, 1.04 mmol) en metanol (40 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 gaseoso y se agregó paladio 10 % sobre carbono (0.06 g). La mezcla de reacción se purgó con H_2 gaseoso y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con diclorometano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (5-bromo-7-clorobenzo[*d*]oxazol-2-il) metanamina en bruto (**13**), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: *m/z* 262.98 $[M+H]^+$, t_R = 1.71 min.

[00374] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-bromo-7-clorobenzo[*d*]oxazol-2-il)metil) acrilamina (14): se disolvió (5-bromo-7-clorobenzo[*d*]oxazol-2-il)metanamina (**13**) (0.5 g, 1.91 mmol) en diclorometano (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregaron ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il) acrílico (0.37 g, 2.29 mmol), EDCI (0.43 g, 2.29 mmol) y HOBt (0.31 g, 2.29 mmol), seguido de DIPEA (0.65 mL, 3.82 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 8 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH 0-5% en CH_2Cl_2) para obtener (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-bromo-7-clorobenzo[*d*]oxazol-2-il)metil)acril amida (**14**). (Rendimiento: 0.14 g, 18%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80-8.77 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66-7.36 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.49-6.35 (m, 4H), 4.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H). LCMS: *m/z* 409.0 $[M+H]^+$, t_R = 1.89 min.

[00375] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil) benzo[*d*]oxazol-2-il)metil)acrilamina (501): se

disolvió (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-bromo-7-clorobenzo[*d*]oxazol-2-il)metil)acrilamina (**14**) (0.02 g, 0.049 mmol) en THF (2 mL) a temperatura ambiente y se desgasificó con N_2 gaseoso durante 15 min. Se agregaron bromo(tri-*terc*-butilfosfina)Pd(I) dimer (1 mg) y ácido 4-(morfolina-4-carbonil)fenil borónico (0.02 g, 0.073 mmol) y KF (0.01 g, 0.15 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se irradió bajo microondas durante 30 min a 100 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se transfirió a agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar en bruto compuesto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH 0-6% en CH_2Cl_2) para obtener (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzo[*d*]oxazol-2-il)metil)acrilamina (**501**). (Rendimiento: 0.009 g, 36%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83-8.80 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86-7.83 (m, 3H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.50-6.44 (m, 4H), 4.74 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.63-3.41 (m, 8H). LCMS: *m/z* 518.24 $[M+H]^+$, t_R = 1.82 min.

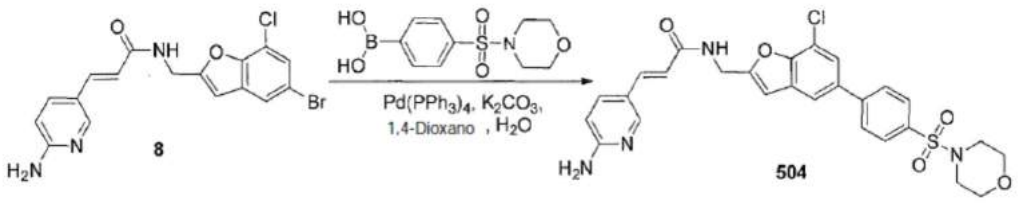
[00376] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil) fenil) benzofuran-2-il) metil) acrilamina (502):



[00377] Se disolvió (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)metil)acrilamina (0.20 g, 0.49 mmol) (**8**) en 1,4-dioxano (3

mL) a temperatura ambiente y se desgasificó con N_2 gaseoso durante 5 min. Se agregaron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.028 g, 0.02 mmol) y ácido 4-morfolina-4-carbonilfenil borónico (0.17 g, 0.73 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 min. Una solución desgasificada de K_2CO_3 (0.10 g, 0.73 mmol) en 0.5 mL de se agregó agua y la mezcla de reacción se irradió bajo microondas durante 1 h a 80 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se transfirió a agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar compuesto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH 0-6% en CH_2Cl_2) para obtener (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**502**). (Rendimiento: 0.12 g, 47%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66-8.63 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.49-6.41 (m, 4H), 4.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.62 (s, 8H). LCMS: *m/z* 517.98 $[M+H]^+$, t_R = 1.88 min.

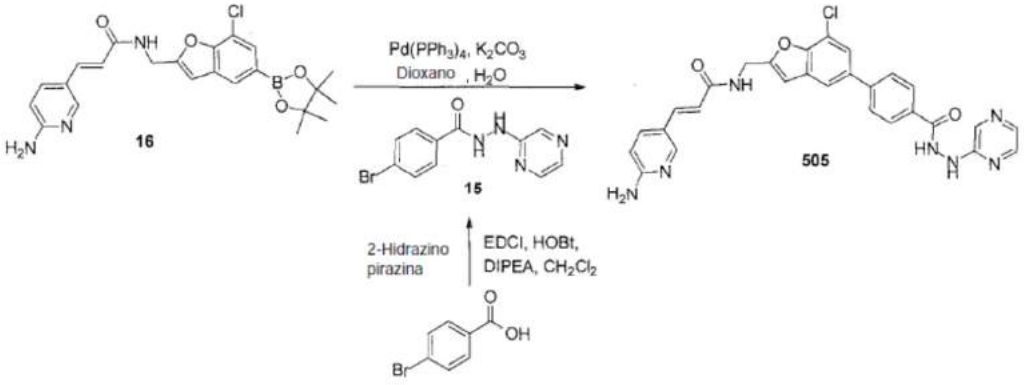
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolinosulfonil)fenil) benzofuran-2-il)metil)acrilamina (504):



[00378] (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolinosulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**504**) se sintetizó utilizando el Procedimiento General 2. (Rendimiento: 10 mg, 10%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.08 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.03-7.99 (m, 3H), 7.82 (t, J = 2 Hz, 3H), 7.62 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 16 Hz, 1H),

6.93 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.42 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.65 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.92 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H). LCMS: *m/z* 553.4 $[M+H]^+$, t_R = 1.97 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(2-(pirazin-2-il)hidrazina carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (505):

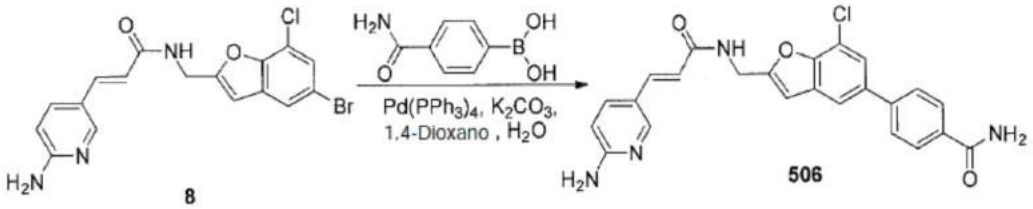


[00379] Síntesis de 4-bromo-*N'*-(pirazin-2-il)benzohidrazida (15): se disolvió ácido 4-bromobenzoico (0.5 g, 2.4 mmol) en diclorometano (20 mL) y se enfrió a 0 ℃. Se agregaron 2-hidrazinilpirazina (0.32 g, 2.9 mmol), EDCI (0.55 g, 2.9 mmol), HOBt (0.39 g, 2.9 mmol) y DIPEA (0.96 g, 7.4 mmol) a 0 ℃. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua (100 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH 0-5% en CH_2Cl_2) para obtener 4-bromo-*N'*-(pirazin-2-il)benzohidrazida (**15**). (Rendimiento: 0.15 g, 20%). LCMS: *m/z* 295.18 [M+2], t_R = 1.8 min.

[00380] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(2-(pirazin-2-il)hidrazina carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (505): se disolvió (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-

1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**16**) (0.25 g, 0.55 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) a temperatura ambiente y se desgasificó utilizando N_2 durante 5 min. Se agregaron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (31 mg, 20 mol%) y 4-bromo-*N'*-(pirazin-2-il)benzohidrazida (0.24 g, 0.82 mmol) y se agitó durante 5 min. Una solución desgasificada de K_2CO_3 (0.15 g, 1.1 mmol) en 2 mL de se agregó agua y la mezcla de reacción se irradió bajo microondas durante 30 min a 100 °C. La mezcla de reacción se transfirió a agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía para obtener (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(2-(pirazin-2-il)hidrazina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**505**). (Rendimiento: 0.01 g, 4%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.66 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10-8.07 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.97 (s, 2H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (dd, J_1, J_2 = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.49-6.41 (m, 4H), 4.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H). LCMS: *m/z* 540.18 $[M+H]^+$, t_R = 1.73 min.

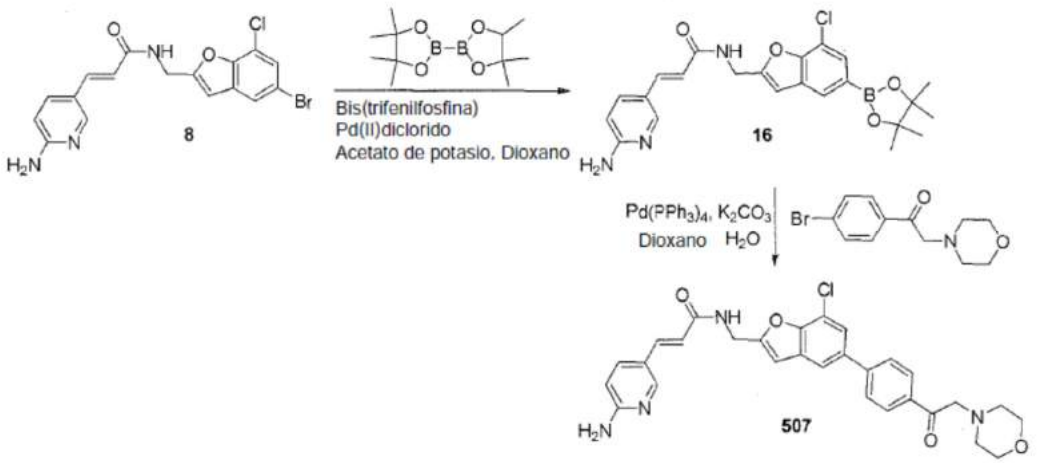
Síntesis de (*E*)-4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)benzamida (506):



[00381] Se sintetizó (*E*)-4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)benzamida (**506**) utilizando el Procedimiento General 2. (Rendimiento: 0.12 mg, 12%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.00-7.94 (m, 3H),

7.83-7.75 (m, 3H), 7.62 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.42 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H). LCMS: *m/z* 446.99 $[M+H]^+$, t_R = 4.84 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(2-morfolinoacetil)fenil) benzofuran-2-il)metil)acrilamina (507):



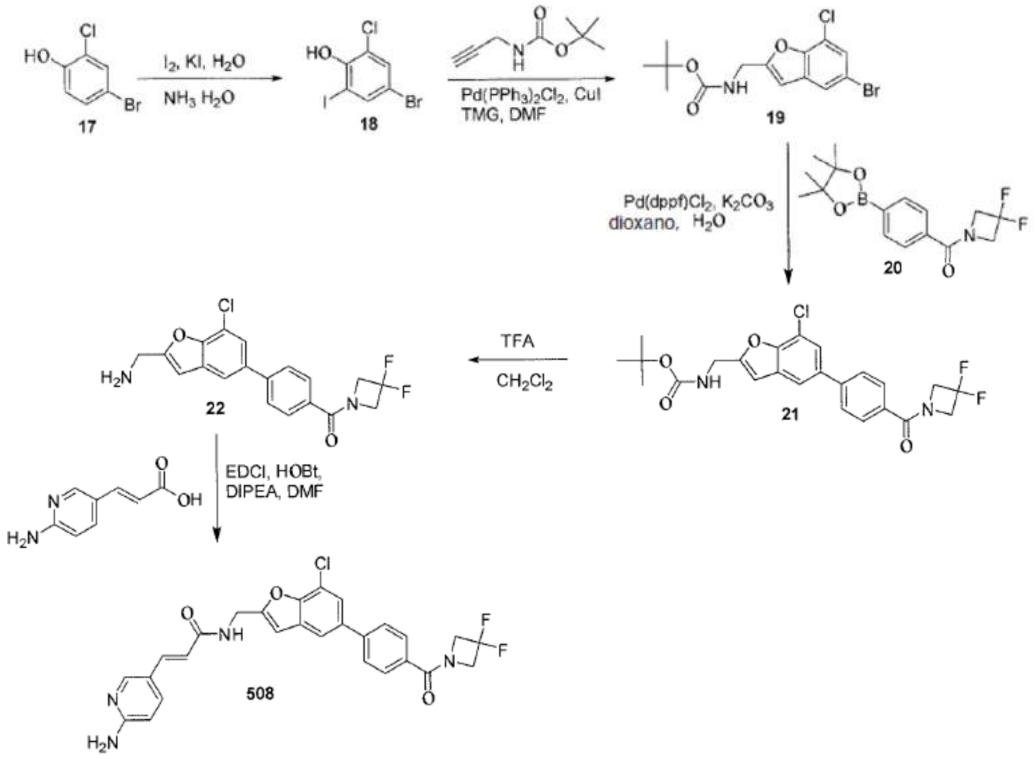
[00382] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa borolan-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (16): se disolvió (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)metil)acrilamina (**8**) (0.5 g, 1.22 mmol) en 1,4-dioxano a temperatura ambiente. Se agregaron 4,4,4',4',5,5,5'-heptametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.62 g, 2.44 mmol) y acetato de potasio (0.24 g, 2.44 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó utilizando N_2 durante 15 min, seguido de la adición de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.08 g, 0.12 mmol). La mezcla de reacción se irradió bajo microondas durante 40 min a 100 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se transfirió a agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-4% MeOH en

CH_2Cl_2) para obtener (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**16**). (Rendimiento: 0.3 g, 55%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J_1, J_2 = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.48-6.39 (m, 4H), 4.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.33 (s, 12H).

[00383] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(2-morfolinoacetil)fenil) benzofuran-2-il)metil)acrilamina (507): se disolvió (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**16**) (0.05 g, 0.11 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) a temperatura ambiente y se desgasificó utilizando N_2 durante 5 min. Se agregaron tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (7 mg, 20 mol%) y 1-(4-bromofenil)-2-morfolinoetanona (0.47 g, 0.16 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 min. Una solución desgasificada de K_2CO_3 (0.03 g, 0.22 mmol) en 2 mL de se agregó agua y la mezcla de reacción se irradió bajo microondas durante 30 min a 100 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH 0-5% en CH_2Cl_2) para obtener (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(2-morfolinoacetil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**507**). (Rendimiento: 0.01 g, 10%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J_1, J_2 = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.48-6.40 (m, 4H), 4.61 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H) 3.60-3.58 (m, 4H), 3.34-3.32 (m, 4H). LCMS: *m/z* 531.4 $[M+H]^+$, t_R = 1.65 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(3,3-

difluoroazetidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (508).



[00384] Síntesis de 4-bromo-2-cloro-6-yodofenol (18): se disolvió 4-bromo-2-clorofenol (**17**) (2.06 g, 10.0 mmol) en amoníaco (30 mL). Se agregaron KI (0.166 g, 1.0 mmol) en 5 mL de agua y yodo (2.54 g, 10.0 mmol) a 25 °C y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se acidificó utilizando HCl concentrado y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para obtener producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (10-20% de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-2-cloro-6-yodofenol (**18**) (2.3 g, 70.0% de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS: *m/z* 332.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.92 min.

[00385] Síntesis de (5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (19): se disolvió 4-bromo-2-cloro-6-yodofenol (**18**) (500 mg, 1.5 mmol) en DMF (10 mL). Se agregaron prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (233 mg, 1.5 mmol) y tetrametilguanidina (TMG) (345 mg, 3.0 mmol), CuI (28.8 mg, 0.15 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (105 mg, 0.15 mmol) a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó at 40 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua helada y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4, y se concentraron bajo presión reducida para obtener producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (10-20% de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar (5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**19**) (240 mg, 44.4% de rendimiento). LCMS: *m/z* 381.9 $[M+Na]^+$, t_R = 2.05 min.

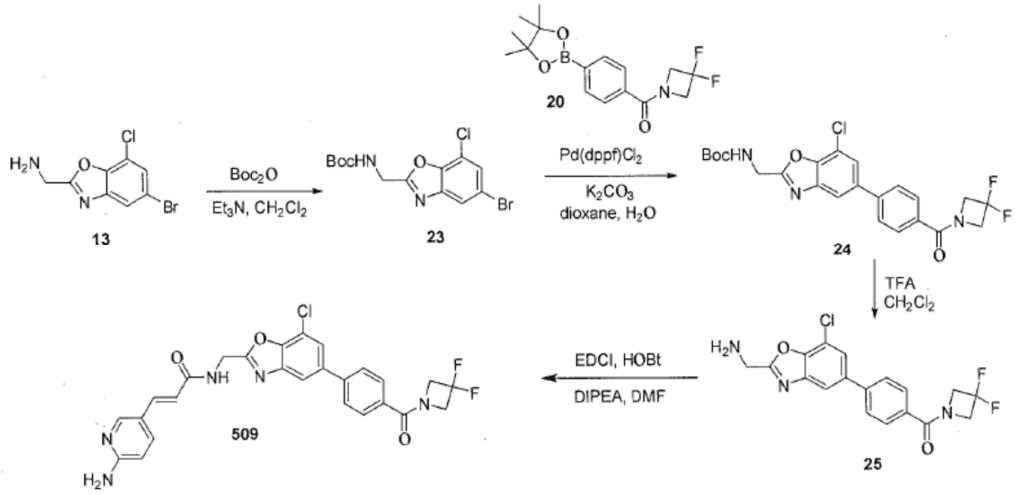
[00386] Síntesis de (7-cloro-5-(4-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil) fenil) benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (21): (7-cloro-5-(4-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo **(21)** se sintetizó utilizando el Procedimiento General 2. Rendimiento (60%). LCMS: *m/z* 477.0 $[M+H]^+$, t_R = 1.91min.

[00387] Síntesis de (4-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il) fenil)(3, 3-difluoroazetidin-1-il) metanona (22): (4-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)fenil)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona se sintetizó utilizando el Procedimiento General 3 (véase a continuación, conversión de **24** a **25**). Rendimiento (89%). LCMS: *m/z* 377.0 $[M+H]^+$, t_R = 1.36 min.

[00388] Síntesis de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (508): se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**508**) utilizando el Procedimiento General 1. Rendimiento (12%). ^{1}H RMN (400 MHz,

CD3OD) δ 8.10-7.65 (m, 8H), 7.51-7.36 (m, 2H), 6.95-6.52 (m, 3H), 4.60 (s, 4H), 4.45 (s, 2H). LCMS: *m/z* 523.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.39 min.

Síntesis de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)fenil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)acrilamina (509):

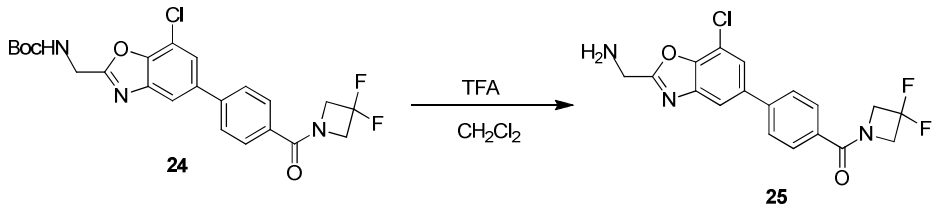


[00389] Síntesis de (5-bromo-7-clorobenzo[*d*]oxazol-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (23): se disolvió (5-bromo-7-clorobenzo[*d*]oxazol-2-il)metanamina (**13**) (640 mg, 2.46 mmol) en diclorometano (20 mL). Se agregaron dicarbonato de di-*terc*-butilo (638 mg, 2.95 mmol) y trietilamina (496 mg, 4.92 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua helada y se extrajo con diclorometano (50 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (5-bromo-7-clorobenzo[*d*]oxazol-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo en bruto (**23**), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LCMS: m/z 305.0 [M-55]+, t_R = 1.87.

[00390] Síntesis de (7-cloro-5-(4-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)fenil)benzo[*d*]oxazol-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (24): una mezcla de (5-bromo-7-clorobenzo[d]oxazol-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**23**) (310 mg, 0.86 mmol), morfolino(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona (**20**) (278 mg, 0.86 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (63 mg, 0.086 mmol) y K_2CO_3 (237 mg, 1.72 mmol) en 15 mL de dioxano y 3 mL de H_2O se agitaron at 85 ℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4 y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 20%/éter de petróleo) para proporcionar (7-cloro-5-(4-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)fenil)benzo[*d*]oxazol-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**24**) como un sólido amarillo (Rendimiento: 180 mg, 44%). LCMS: *m/z* 422 $[M-55]^+$; t_R = 1.77 min.

Síntesis de (4-(2-(aminometil)-7-clorobenzo[*d*]oxazol-5-il)fenil)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona (25):

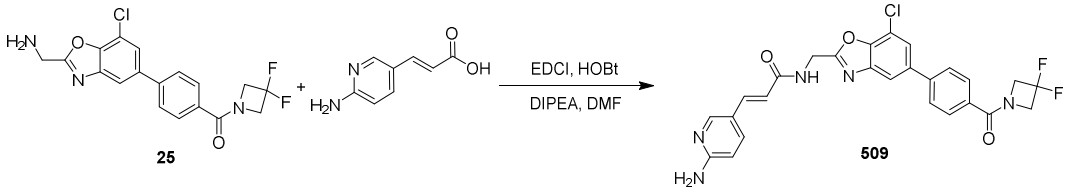
Procedimiento general 3. Desprotección Boc.



[00391] Se disolvió (7-cloro-5-(4-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)fenil)benzo[*d*]oxazol-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**24**) (100 mg, 0.21 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). Se agregó TFA (3 mL) a 0 ℃. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (4-(2-(aminometil)-7-clorobenzo[*d*]oxazol-5-il)fenil)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona en bruto (**25**), que se utilizó sin

purificación adicional en la siguiente etapa. Rendimiento (100%). LCMS: *m/z* 378.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.69 min.

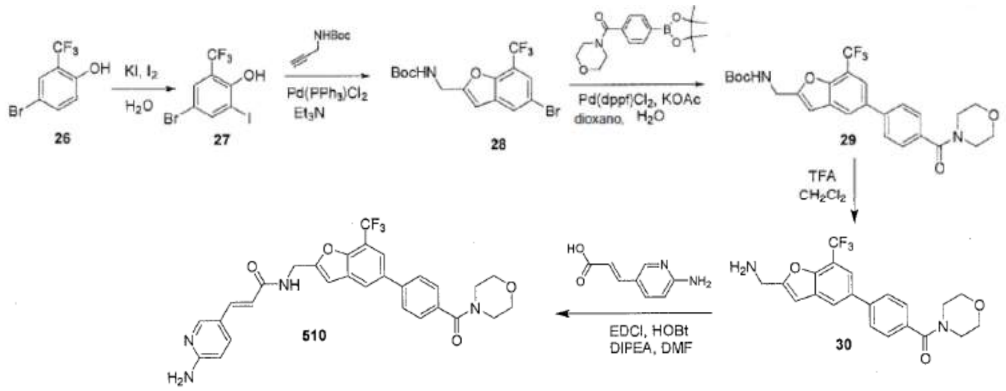
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)fenil)benzo[*d*]oxazol-2-il)metil)acrilamina (509):



25 509

[00392] Se disolvió (4-(2-(aminometil)-7-clorobenzo[*d*]oxazol-5-il)fenil)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona (**25**) (100 mg, 0.265 mmol) en DMF (5 mL) y se agregó ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (44 mg, 0.65 mmol) a 0 °C. Se agregaron por goteo EDCl (100 mg, 0.53 mmol) y HOBt (72 mg, 0.53 mmol) a 0 °C seguido de DIPEA (68 mg, 0.53 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua helada (20 mL) y se extrajo con EtOAc (25 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía para proporcionar (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)fenil)benzo[*d*]oxazol-2-il)metil)acrilamina (**509**), Rendimiento (46 mg, 33%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09-8.08 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.82-7.77 (m, 6H), 7.5 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.85-4.83 (m, 4H), 4.63-4.51 (m, 2H). LCMS: *m/z* 524.2$[M+H]^+$; t_R = 1. 35 min.

Síntesis de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (510):



[00393] Síntesis de 4-bromo-2-yodo-6-(trifluorometil) fenol (27): una mezcla de 4-bromo-2-(trifluorometil)fenol (**26**) (8 g, 33.3 mmol), KI (16 g, 99.9 mmol) y I_2 (8.5 g, 33.3 mmol) en 50 mL de NH_3OH y 50 mL de H_2O se agitó a 30 ℃ durante 16 h. Se agregó HCl a la solución para alcanzar un pH de 7. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (100 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 20%/éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-2-yodo-6-(trifluorometil)fenol (**27**) como un sólido blanco (Rendimiento: 8 g, 67%). LCMS: t_R = 1.53 min.

[00394] Síntesis de (5-bromo-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (28). Una mezcla de 4-bromo-2-yodo-6-(trifluorometil)fenol (**27**) (1 g, 2.7 mmol), prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (500 mg, 3.24 mmol), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (118 mg, 0.27 mmol) y CuI (51 mg, 0.27 mmol) en 20 mL de trietilamina se agitó a 80 ℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 20%/éter de petróleo) para proporcionar (5-bromo-7-(trifluorometil)benzofuran-2-

il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**28**) como un sólido blanco (Rendimiento: 600 mg, 57%). LCMS: *m/z* 417.9 $[M+Na]^+$; t_R = 2.04 min.

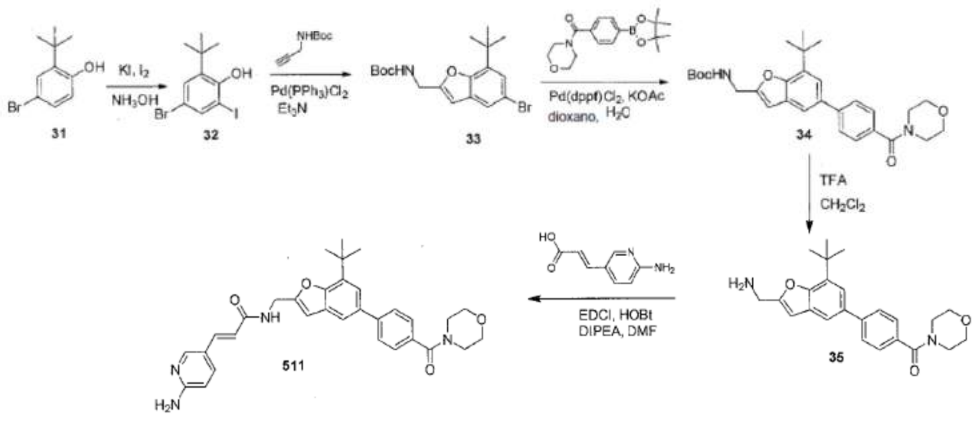
[00395] Síntesis de (5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (29): una mezcla de (5-bromo-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**28**) (200 mg, 0.51 mmol), morfolino(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona (193 mg, 0.61 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (38 mg, 0.051 mmol) y KOAc (100 mg, 1.02 mmol) en 8 mL de dioxano y 2 mL de H_2O se agitó a 85 ℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 40%/éter de petróleo) para proporcionar (5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo **7** como un sólido blanco. (Rendimiento: 150 mg, 47%). LCMS: *m/z* 505.0 $[M+H]^+$; t_R = 1.85 min.

[00396] Síntesis de (4-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)fenil)(morfolino)metanona (30): (5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo **29** (120 mg, 0.24 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (4 mL). Se agregó TFA (1 mL) a 0 ℃. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar en bruto (4-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)fenil)(morfolino)metanona **(30)**, que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Rendimiento (100%). LCMS: *m/z* 405.0$[M+H]^+$; t_R = 1. 316 min.

[00397] Síntesis de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (510): se disolvió (4-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)fenil)(morfolino)metanona **(30)** (producto en bruto

de la etapa previa, 0.24 mmol) en DMF (3 mL) y ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (39 mg, 0.24 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se agregaron EDCI (55 mg, 0.28 mmol) y HOBt (32 mg, 0.24 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (93 mg, 0.72 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 2 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (25 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (Rendimiento: 68 mg, 52%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.25-8.21 (m, 4H), 8.11 (dd, J = 2.0 Hz, J = 9.2 Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 3H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.62 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.41-3.32 (m, 8H). LCMS: m/z 551.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.423 min.

Síntesis de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-*terc*-butil-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (511).



[00398] Se sintetizó 4-bromo-2-*terc*-butil-6-yodofenol **(32)** de acuerdo con el procedimiento que se describe anteriormente durante la conversión de **26** a **27**. Rendimiento (37%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 1.39 (s, 9H).

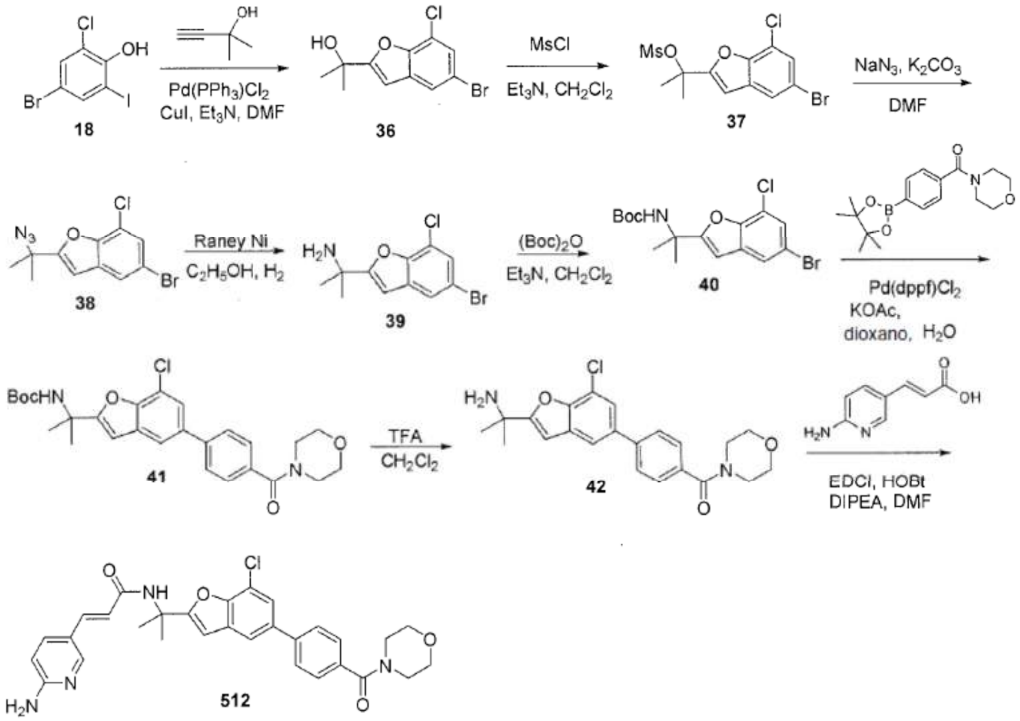
[00399] Se sintetizó (5-bromo-7-*terc*-butilbenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**33**) de acuerdo con el procedimiento que se describe anteriormente durante la conversión de **27** a **28**. Rendimiento (27%). LCMS: t_R = 1.427 min.

[00400] Se sintetizó (7-*terc*-butil-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**35**) utilizando el Procedimiento General 2. Rendimiento (59%). LCMS: *m/z* 493.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.945 min.

[00401] Se sintetizó (4-(2-(aminometil)-7-*terc*-butilbenzofuran-5-il)fenil)(morfolino)metanona **35** utilizando el Procedimiento General 3. Rendimiento (100%). LCMS: *m/z* 393.1 $[M+H]^+$; t_R = 0.874 min.

[00402] Se sintetizó ((E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-*terc*-butil-5-(4-(morfolina-4-carbonil) fenil) benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**511**) utilizando el Procedimiento General 1. Rendimiento (40%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15-8.08 (m, 2H), 7.75-7.73 (m, 3H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.61 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.71-3.40 (m, 8H), 1.50 (s, 9H). LCMS: *m/z* 539.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.477 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-(2-(7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)propan-2-il)acrilamina (512).



[00403] Síntesis de 2-(5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)propan-2-ol (36). Se sintetizó 2-(5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)propan-2-ol **(36)** de acuerdo con el procedimiento que se describe anteriormente durante la conversión de **27** a **28**. Rendimiento (71%). LCMS: *m/z*=271.0 $[M\text{-}OH]^+$; t_R = 1.192min.

[00404] Síntesis de metanosulfonato de 2-(5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)propan-2-ilo (37). Se disolvió 2-(5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)propan-2-ol (**36**) (500 mg, 1.74 mmol) en diclorometano (15 mL). Se agregaron cloruro metano de sulfonilo (299 mg, 2.08 mmol) y trietilamina (263 mg, 2.61 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua helada y se extrajo con diclorometano (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar

metanosulfonato de 2-(5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)propan-2-ilo en bruto (**37**), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: *m/z* 270.9 $[M\text{-}OMs]^+$; t_R = 1.38 min.

[00405] Síntesis de 2-(2-azidopropan-2-il)-5-bromo-7-clorobenzofuran (38). Se disolvió metanosulfonato de 2-(5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)propan-2-ilo (**37**) (en bruto, 1.74 mmol) en DMF (5 mL). Se agregó azida de sodio (226 mg, 3.48 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 80 ℃ durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se transfirió a agua helada, y se extrajo con acetato de etilo (50 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 450 mg en bruto 2-(2-azidopropan-2-il)-5-bromo-7-clorobenzofuran (**38**), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: *m/z* 270.9 $[M\text{-}N_3]^+$; t_R = 1.37 min.

[00406] Síntesis de 2-(5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)propan-2-amina (39). 2-(2-Azidopropan-2-il)-5-bromo-7-clorobenzofuran (**38**) (100 mg, 0.32 mmol) se disolvió en metanol (2 mL). Se agregó Raney Ni (100 mg, húmedo) bajo atmósfera de hidrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 70 mg de 2-(5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)propan-2-amina en bruto (**39**), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LCMS: *m/z* 271 $[M\text{-}NH_2]^+$; t_R = 0.87 min.

[00407] Síntesis de 2-(5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (40). Se disolvió 2-(5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)propan-2-amina (**39**) (220 mg, 0.77 mmol) en diclorometano (5 mL) y dicarbonato de de-*terc*-butilo (184 mg, 0.847 mmol) se agregó a 0 ℃. Se agregó trietilamina (116 mg, 1.15 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua

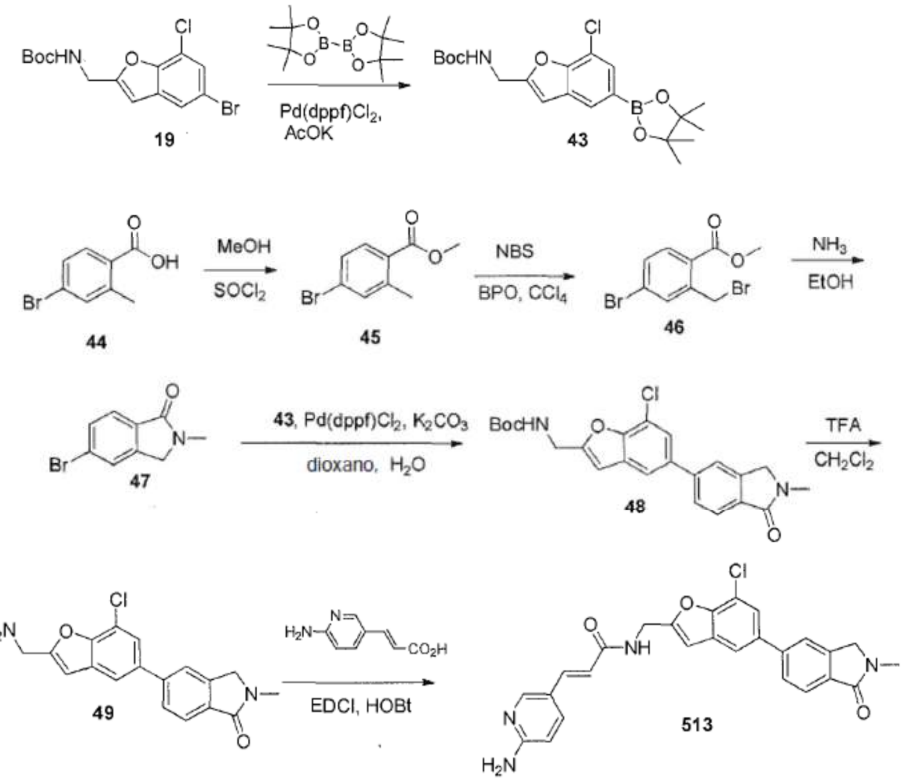
helada y se extrajo con diclorometano (50 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía (0-10% de acetato de etilo/n-hexano) para proporcionar 2-(5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo **57**. Rendimiento (100 mg, 87%). LCMS: *m/z* 410.0 $[M+Na]^+$; t_R = 1.33 min.

[00408] Síntesis de 2-(7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (41). Se sintetizó 2-(7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (**41**) utilizando el Procedimiento General 2. Rendimiento (78%). LCMS: *m/z* 499.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.90 min.

[00409] Síntesis de (4-(2-(2-aminopropan-2-il)-7-clorobenzofuran-5-il)fenil)(morfolino)metanona (42). Se sintetizó (4-(2-(2-aminopropan-2-il)-7-clorobenzofuran-5-il)fenil)(morfolino)metanona **(42)** utilizando el Procedimiento General 3. Rendimiento (100%). LCMS: *m/z* 382.0 $[M-NH_2]^+$, t_R = 1.337 min.

[00410] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-(2-(7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)propan-2-il)acrilamina (512). Se sintetizó (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(2-(7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)propan-2-il)acrilamina (**512**) utilizando el Procedimiento General 1. Rendimiento (11%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H),), 6.84 (s, 1H), 6.61 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.71-3.55 (m, 8H), 1.72 (s, 6H). LCMS: *m/z* 545.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.498 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (513).



[00411] Síntesis de ((7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (43). Se sintetizó ((7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (**43**) de acuerdo con el procedimiento que se describe a continuación para la síntesis de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**60**).

[00412] Síntesis de 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (45): se disolvió ácido 4-bromo-2-metil benzoico (**44**) (2.5 g, 11.6 mmol) en metanol (30 mL). Se agregó $SOCl_2$ (4069 mg, 34.2 mmol) a 0 ℃. Después de la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se concentró para obtener 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo **45** en bruto, que se utilizó en la

siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento (75.5%). LCMS: *m/z* 229 $[M+H]^+$, t_R = 1.91 min.

[00413] Síntesis de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (46): una solución de 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo **45** (2000 mg, 8.77 mmol), N-bromosuccinimida (NBS) (3035 mg, 17.54 mmol), peróxido de benzoilo (BPO) (1061 mg, 4.39 mmol) en CCl_4 (20 mL) se sometió a reflujo durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con salmuera (20 mL X 2) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (2-5% EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo **46** como un sólido blanco (Rendimiento: 1.8 g, 67%). LCMS: *m/z* 308.7 $[M+H]^+$; t_R = 1.88 min.

[00414] Síntesis de 5-bromo-2-metilisoindolin-1-ona (47): una solución de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato **46** (1000 mg, 3.27 mmol) en amoníaco 30% en etanol (10 mL) se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se vertió en 10 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (15 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 30% / éter de petróleo) para proporcionar 5-bromo-2-metilisoindolin-1-ona **47** como un sólido blanco (Rendimiento: 400 mg, 54%). LCMS: *m/z* 226.7 $[M+H]^+$; t_R = 1.49 min.

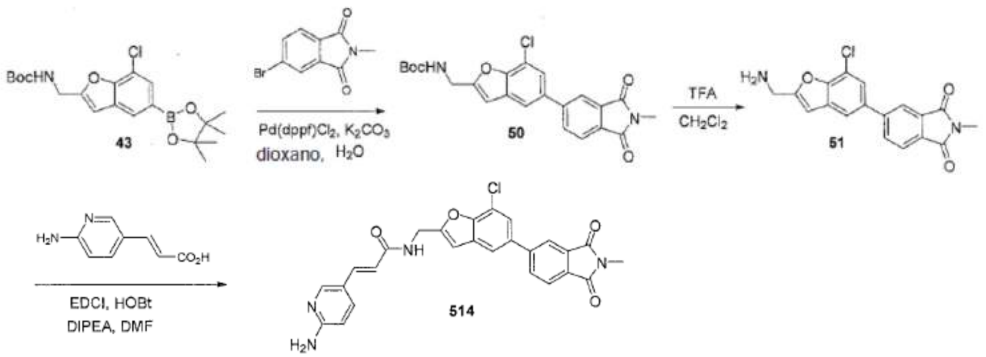
[00415] Síntesis de (7-cloro-5-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (48): (7-cloro-5-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**48**) se sintetizó utilizando el Procedimiento General 2. Rendimiento (79%). LCMS: *m/z* 427 $[M+H]^+$, t_R = 1.20 min.

Síntesis de 5-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)-2-

metilisoindolin-1-ona (49): se sintetizó 5-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)-2-metilisoindolin-1-ona (**49**) utilizando el Procedimiento General 3. Rendimiento (70%). LCMS: *m/z* 327 $[M+H]^+$; t_R = 1.17 min.

[00416] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (513): se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**513**) utilizando el Procedimiento General 1. Rendimiento (13.8%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67-8.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94-7.93 (m, 2H), 7.82-7.61 (m, 5H), 7.36 (d, *J* =15.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.49-6.41 (m, 3H), 4.61-4.52 (m, 4H), 3.10 (s, 3H). LCMS: *m/z* 473.7 $[M+H]^+$; t_R = 1.55 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(2-metil-1,3-dioxoisoindolin-5-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (514).



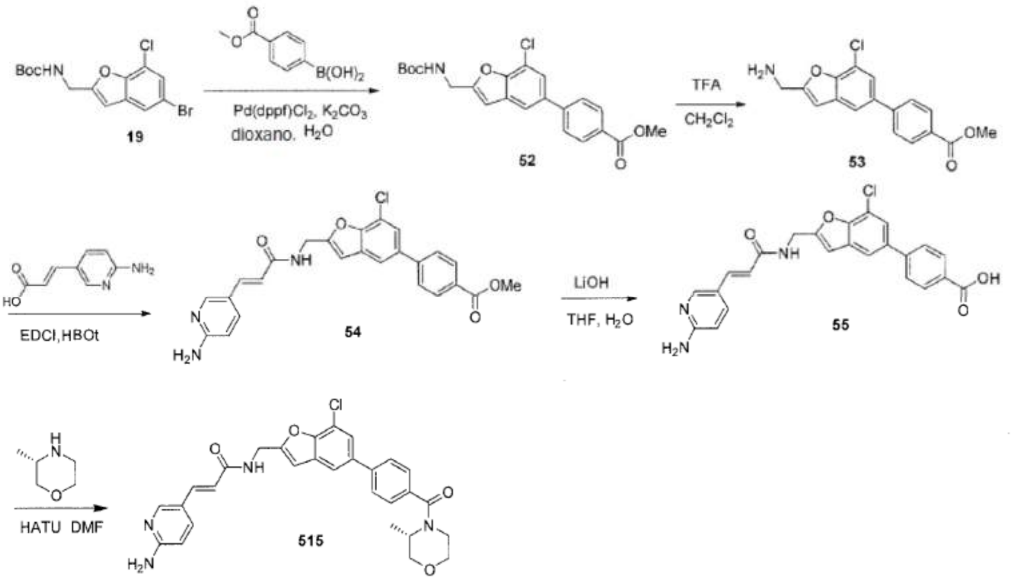
[00417] Se sintetizó (7-cloro-5-(2-metil-1,3-dioxoisoindolin-5-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**50**) utilizando el Procedimiento General 2. Rendimiento (63%). LCMS: *m/z* 463.7 $[M+Na]^+$, t_R = 1.90 min.

[00418] Se sintetizó 5-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)-2-metilisoindolina-1,3-diona (**51**) utilizando el Procedimiento General 3. Rendimiento (65%). LCMS: *m/z* 324 $[M-NH_2]^+$; t_R = 1.22 min.

[00419] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(2-metil-1,3-dioxoisoindolin-5-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**514**) utilizando el

Procedimiento General 1. Rendimiento (35%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66-8.34 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.17-8.05 (m, 4H), 7.94-7.87 (m, 2H), 7.62 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J =15.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.49-6.41 (m, 3H), 4.61 (d, J =5.6 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H). LCMS: *m/z* 488.7 $[M+H]^+$; t_R = 1.79 min.

Síntesis de (*S,E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3-metilmorfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (515).



[00420] 4-(2-((Terc-butoxicarbonilamino)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)benzoato de metilo (52): se sintetizó 4-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)benzoato de metilo (**52**) utilizando el Procedimiento General 2. Rendimiento (60%). LCMS: *m/z* :438 $[M+Na]^+$, t_R = 1.95 min.

[00421] 4-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)benzoato de metilo (53): se sintetizó 4-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)benzoato de metilo (**53**) utilizando el Procedimiento General 3. Rendimiento (79%). LCMS: *m/z*:299 $[M-NH_2]^+$; t_R = 1.01 min.

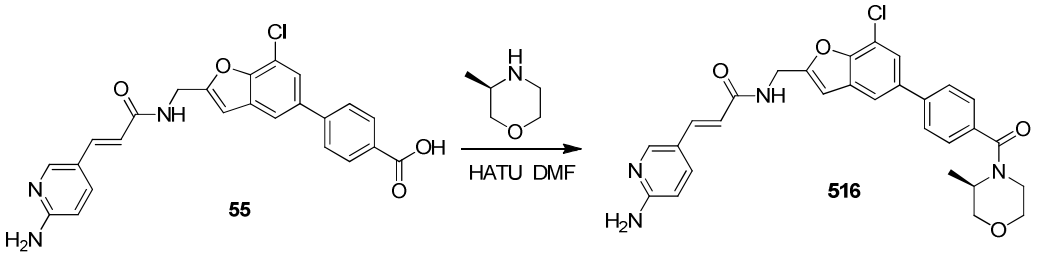
[00422] 4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)benzoato de (*E*)-metilo (54): se sintetizó 4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)benzoato de (*E*)-metilo (**54**) utilizando el Procedimiento General 1. Rendimiento (47.8%). LCMS: *m/z*:462.7 $[M+H]^+$; t_R = 1.35 min.

[00423] Ácido (*E*)-4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)benzoico (55): se disolvió 4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)benzoato de (*E*)-metilo **(54)** (350 mg, 0.759 mmol) en 5 mL THF y 5 mL H_2O. Se agregó LiOH (64 mg, 1.52 mmol) a 0°C. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua y se neutralizó con HCl diluido (1N, hasta alcanzar un pH 3). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener ácido (*E*)-4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)benzoico (**55**), Rendimiento (300 mg, 88%). LCMS: *m/z*:447.7 $[M+H]^+$; t_R = 1.29 min.

[00424] Síntesis de (S,E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(3-metilmorfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (515). Se disolvió ácido (*E*)-4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)benzoico (**55**) (60 mg, 0.134 mmol) en DMF (2 mL) y se agregó (*S*)-2-metilmorfolina (16 mg, 0.161 mmol) a 0 °C. Se agregó HATU (102 mg, 0.268 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía para proporcionar (*S,E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3-metilmorfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**515**), Rendimiento (12 mg, 14%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.08-7.34 (m, 9H), 6.89

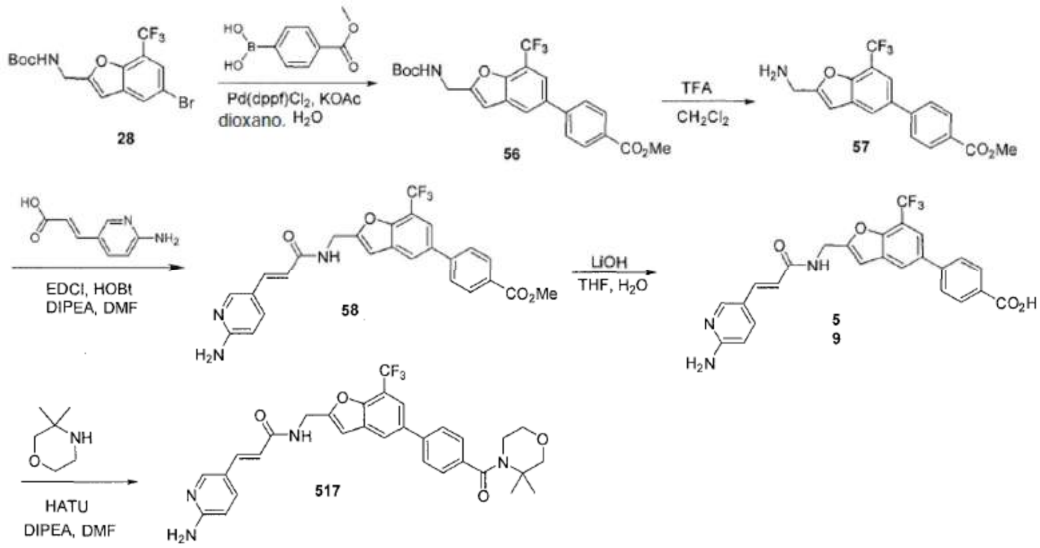
(s, 1H), 6.41 (s, 4H), 4.60 (s, 2H), 3.81-3.35 (m, 7H), 1.25 (s, 3H). LCMS: *m/z* 531.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.72 min.

Síntesis de (*R,E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3-metilmorfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (516).



[00425] Se sintetizó (*R,E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3-metilmorfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**516**) de acuerdo con el procedimiento que se describe anteriormente durante la síntesis de (*S,E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3-metilmorfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**515**), Rendimiento (17%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80-7.72 (m, 4H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.49-6.41 (m, 4H), 4.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.80-3.31 (m, 7H), 1.27 (d, *J* = 7.20 Hz, 3H). LCMS: *m/z* 531.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.74 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3,3-dimetilmorfolina-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (517).



[00426] Síntesis de 4-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)benzoato de metilo (56). Una mezcla de (5-bromo-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**28**) (3.5 g, 8.9 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (2.0 g, 10.7 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (679 mg, 0.89 mmol) y KOAc (1.8 g, 17.8 mmol) en 20 mL de dioxano y 1 mL de H_2O se agitó a 85 ℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 40%/éter de petróleo) para proporcionar 4-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)benzoato de metilo (**56**) como un sólido blanco. Rendimiento (2.5 g, 63%). LCMS: *m/z* 472.0 $[M+Na]^+$, t_R = 2.03 min.

[00427] Síntesis de 4-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)benzoato de metilo (57). Se disolvió 4-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)benzoato de

metilo (**56**) (2.4 g, 5.5 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL). Se agregó TFA (6 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 4-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)benzoato de metilo en bruto (**57**), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Rendimiento (100%). LCMS: *m/z* 367.0 $[M+H]^+$; t_R = 0.71 min. Rendimienhasta (100%). LCMS: *m/z* 333.0 $[M-NH2]^+$, t_R = 1.49 min.

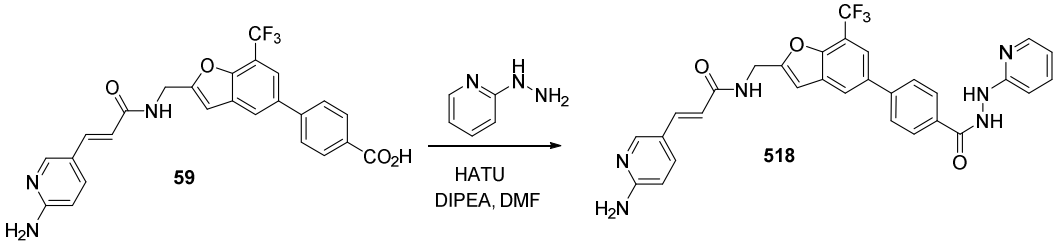
[00428] Síntesis 4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)benzoato de (*E*)-metilo (58). El 4-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)benzoato de metilo en bruto (**57**) (mezcla en bruto de la etapa previa, 5.5 mmol) se disolvió en DMF (20 mL) y se agregó ácido (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (918 mg, 5.6 mmol) a 0 °C. EDCI (1.3 g, 6.7 mmol) y HOBt (756 mg, 5.6 mmol) se agregaron a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (2.2 g, 16.8 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla bruta se purificó mediante preparativa-HPLC sin procesamiento para proporcionar 4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)benzoato de (E)-metilo (**58**), Rendimiento (1.5 g, 55%). LCMS: *m/z* 496.0 $[M+H]^+$, t_R = 0.99 min.

[00429] Síntesis de ácido (*E*)-4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il) benzoico (59). 4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)benzoato de (*E*)-metilo **5** (1.0 g, 2 mmol) se disolvió en THF (4 mL), LiOH (169 mg, 4 mmol) y agua (1 mL) se agregó a esta mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h, posteriormente se agregó solución de HCl 1N y el pH se ajustó hasta un pH de 6. Se recogió ácido (*E*)-4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)benzoico

(**59**) por filtración. Rendimiento (600 mg, 83%). LCMS: *m/z* 482.0 $[M+H]^+$, t_R = 1.29 min.

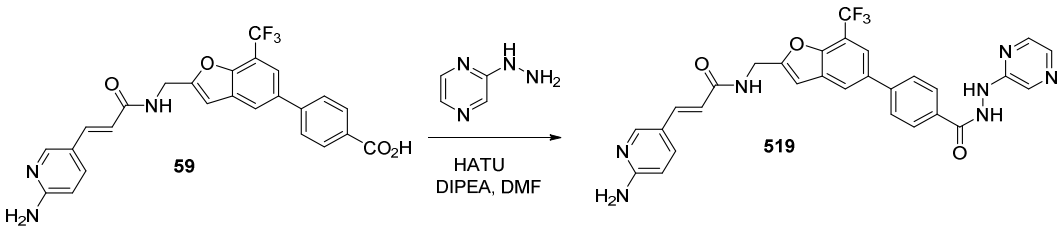
[00430] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3,3-dimetilmorfolina-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (517). Se disolvió ácido (E)-4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)benzoico **(59)** (60 mg, 0.12 mmol) en DMF (2 mL) y se agregó 3,3-dimetilmorfolina (14 mg, 0.12 mmol) a 0 °C. Se agregó por goteo HATU (57 mg, 0.15 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (31 mg, 0.24 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 4 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (25 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar producto en bruto, que se purificó mediante preparativa-HPLC para proporcionar (**517**)**.** (Rendimiento: 20 mg, 27%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (dd, J = 2 Hz, J = 9.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.65 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.78 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.46 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.54 (s, 6H). LCMS: *m/z* 579.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.85 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(2-(piridin-2-il)hidrazinacarbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (518).



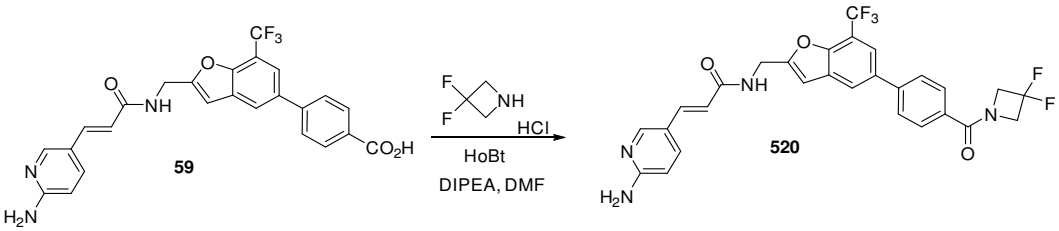
[00431] Se sintetizó (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(2-(piridin-2-il)hidrazinacarbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**518**) de conformidad con el Procedimiento General 1 utilizando los reactivos indicados. Rendimiento (31%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 4H), 7.85-7.83 (m, 3H), 7.76 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H),7.50 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.94-6.83 (m, 3H), 6.62-6.47 (m, 2H), 4.73 (s, 2H). LCMS: *m/z* 573.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.70 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(2-(pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (519).



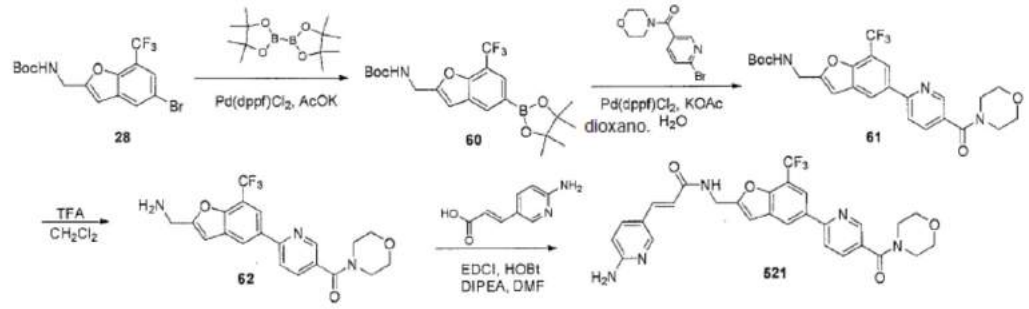
[00432] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(2-(pirazin-2-il)hidrazinacarbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**519**) de conformidad con el Procedimiento General I utilizando los reactivos indicados. Rendimiento (9.8%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 2H), 8.12-8.06 (m, 4H), 7.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H),7.87-7.77 (m, 3H), 7.76 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 14 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H). LCMS: *m/z* 574.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.63 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (520).



[00433] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**520**) utilizando el Procedimiento General 1. Rendimiento (32%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82-7.74 (m, 7H), 7.50 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.72-4.59 (m, 6H). LCMS: m/z 557.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.80 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (521).



[00434] Síntesis de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (60): una mezcla de (5-bromo-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (**28**) (1.0 g, 2.5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (839 mg, 3 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (184 mg, 0.25 mmol) y AcOK (485 mg, 5 mmol) en 20 mL de dioxano se agitó a 90 ℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la

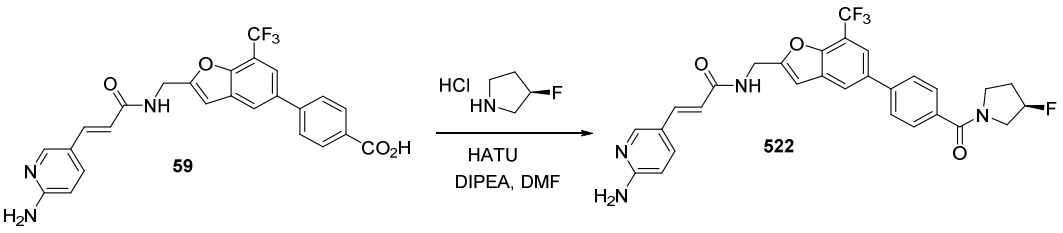
mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 10%/éter de petróleo) para proporcionar (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**60**) como un sólido blanco (Rendimiento: 1.0 g, 89%). LCMS: *m/z* 386.0 $[M-55]^+$, t_R = 2.17 min.

[00435] Síntesis de (5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (61). Se sintetizó (5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**61**) utilizando el Procedimiento General 2. Rendimiento (40%). LCMS: *m/z* 506.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.127 min.

[00436] Síntesis de (6-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(morfolino)metanona (62). Se sintetizó (6-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(morfolino)metanona (**62**) utilizando el Procedimiento General 3. Rendimiento (100%). LCMS: *m/z* 406.0 $[M+H]^+$, t_R = 1.13 min.

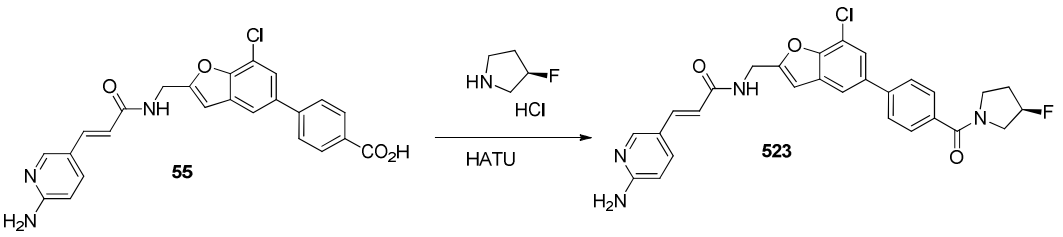
[00437] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (521): se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**521**) utilizando el Procedimiento General 1. Rendimiento (5%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.77-8.76 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 8.01-7.99 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 2.2 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.81-3.71 (m, 8H). LCMS: *m/z* 552.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.65 min.

Síntesis de (*R,E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (522).



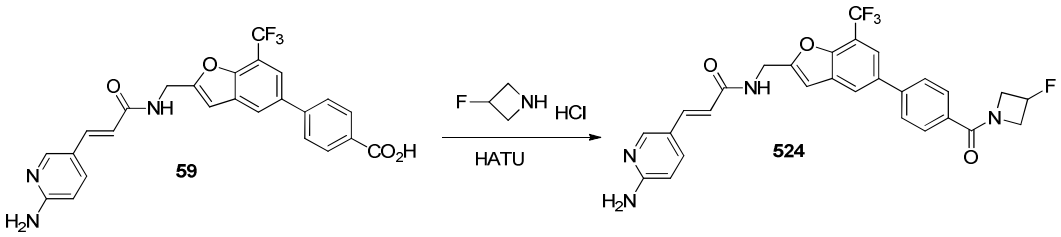
[00438] Se sintetizó (*R,E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**522**) de conformidad con el Procedimiento General 1 utilizando los reactivos indicados. Rendimiento (15%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.06 (d, J = 12 Hz, 2H), 7.78-7.64 (m, 6H), 7.48 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.44-5.31 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.90-3.67 (m, 4H), 2.29-2.04 (m, 2H). LCMS: *m/z* 553.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.76 min.

Síntesis de (*R,E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (523).



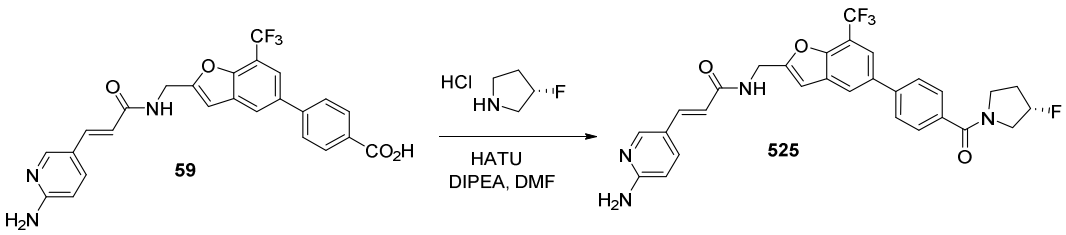
[00439] Se sintetizó (*R,E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**523**) de conformidad con el Procedimiento General 1 utilizando los reactivos indicados. Rendimiento (11%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_6) δ 8.15 (dd, J = 2.0 Hz, J = 9.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81-7.76 (m, 3H), 7.69-7.63 (m, 3H), 7.50 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.63 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.92-3.78 (m, 4H),2.33-2.178 (m, 2H). LCMS: *m/z* 519.7 $[M+H]^+$; t_R = 1.61 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (524).



[00440] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**524**) de conformidad con el Procedimiento General 1 utilizando los reactivos indicados. Rendimiento (34%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81-7.73 (m, 6H), 7.49 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.52-5.34 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.72-4.23 (m, 4H). LCMS: m/z 539.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.75 min.

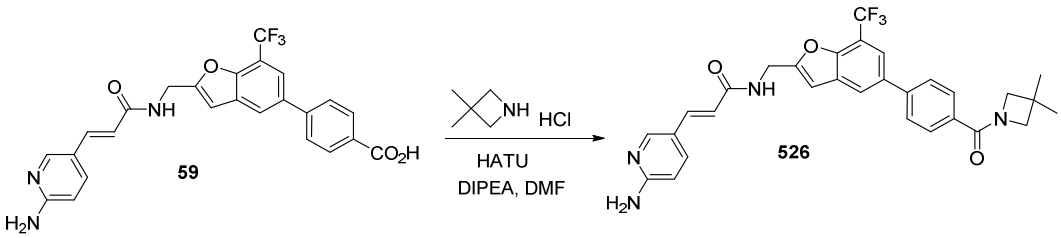
Síntesis de (*S,E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (525).



[00441] Se sintetizó (*S,E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**525**) de conformidad con el Procedimiento General 1 utilizando los reactivos indicados. Rendimiento (17%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10-8.05 (m, 2H), 7.80-7.65 (m, 6H), 7.49 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.45-5.32

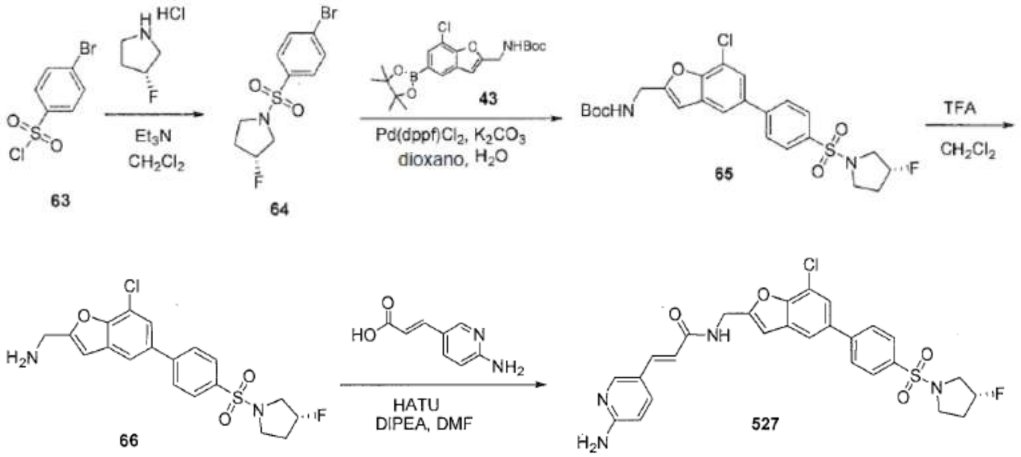
(m, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.91-3.65 (m, 4H), 2.28-2.05 (m, 2H). LCMS: *m/z* 553.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.76 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3,3-dimetilazetidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (526).



[00442] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3,3-dimetilazetidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**526**) de conformidad con el Procedimiento General 1 utilizando los reactivos indicados. Rendimiento (28%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.86-7.73 (m, 5H), 7.62 (dd, *J* = 2 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.49-6.41 (m, 3H) 4.61 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 4.05-4.02 (m, 3H),3.75 (s, 2H), 1.25 (s, 6H). LCMS: *m/z* 549.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.87 min.

Síntesis de (*R,E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3-fluoropirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (527).



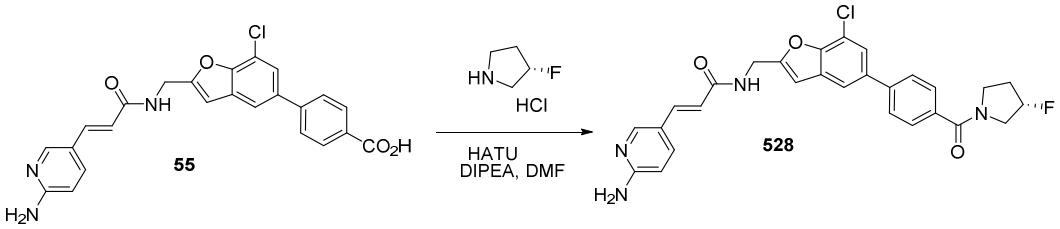
[00443] Síntesis de (*R*)-1-(4-bromofenilsulfonil)-3-fluoropirrolidina (64): se disolvió hidrocloruro de (R)-3-fluoropirrolidina (125 mg, 1 mmol) en 10 mL CH_2Cl_2. La mezcla se enfrió a 0 ℃ y a esta mezcla se agregaron Et_3N (202 mg, 2 mmol) y cloruro de 4-bromobenceno-1-sulfonilo (**63**) (255 mg, 1 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se lavó con H_2O (10 mL X 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar 308 mg de (R)-1-(4-bromofenilsulfonil)-3-fluoropirrolidina (**64**) (100% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: *m/z* 307.9 $[M+H]^+$; t_R = 1.74 min.

[00444] Síntesis de (7-cloro-5-(4-(3-fluoropirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de (R)-*terc*-butilo (65): se sintetizó (7-cloro-5-(4-(3-fluoropirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de (R)-*terc*-butilo (**65**) utilizando el Procedimiento General 2. Rendimiento (68%). LCMS: *m/z* 509.2 $[M+H]^+$; t_R = 2.10 min.

[00445] Síntesis de (R)-(7-cloro-5-(4-(3-fluoropirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metanamina (66). Se sintetizó (R)-(7-cloro-5-(4-(3-fluoropirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metanamina **(66)** utilizando el Procedimiento General 3. Rendimiento (100%). LCMS: *m/z* 409.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.83 min.

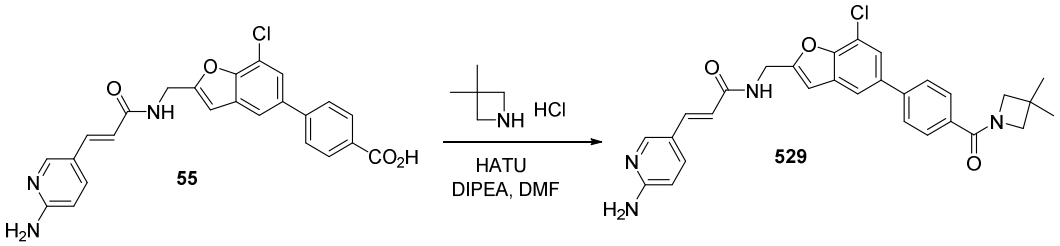
[00446] Síntesis de (*R,E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3-fluoropirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (527). Se sintetizó (*R,E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3-fluoropirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**527**) utilizando el Procedimiento General 1. Rendimiento (15%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.19-7.88 (m, 8H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.59 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.29-5.16 (m, 1H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.25-3.15 (m, 4H), 2.08-2.01 (m, 2H). LCMS: *m/z* 555.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.70 min.

Síntesis de (*S,E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (528).



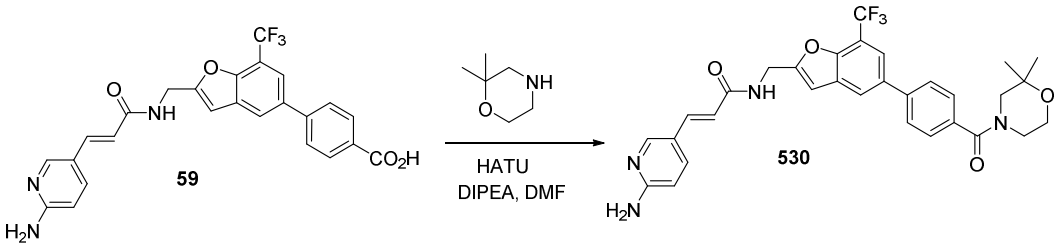
[00447] Se sintetizó (*S,E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**528**) de conformidad con el Procedimiento General 1 utilizando los reactivos indicados. Rendimiento (26%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64(t, J = 5.6 Hz,1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz,1H), 7.92(d, J = 1.6 Hz,1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67-7.61(m, 3H), 7.36 (d, J = 15.6 Hz ,1H), 6.90 (s,1H), 6.49-6.41 (m, 4H),4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.79-3.56 (m, 4H),2.16-2.03 (m, 2H). LCMS: *m/z* 519.7 $[M+H]^+$; t_R = 1.63 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3,3-dimetilazetidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (529).



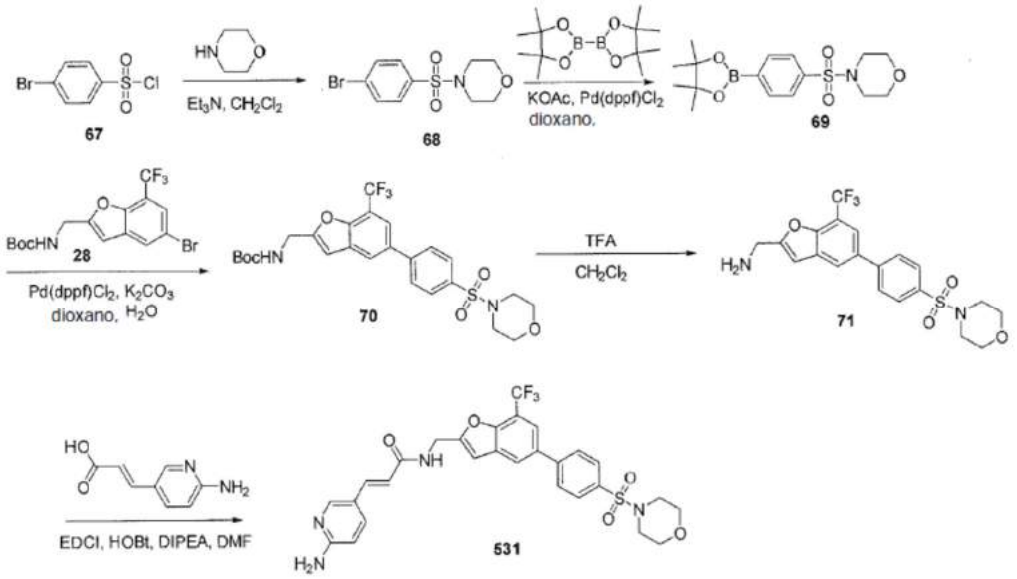
[00448] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3,3-dimetilazetidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(529)** de conformidad con el Procedimiento General 1 utilizando los reactivos indicados. Rendimiento (25%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80-7.60 (m, 6H), 7.35 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.49-6.40 (m, 4H), 4.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 1.26 (s, 6H). LCMS: *m/z* 515.7 $[M+H]^+$; t_R = 1.74 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(2,2-dimetilmorfolina-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (530).



[00449] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(2,2-dimetilmorfolina-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**530**) de conformidad con el Procedimiento General 1 utilizando los reactivos indicados. Rendimiento (27%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80-7.73 (m, 4H), 7.56 (s, 2H), 7.49 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.82-3.49 (m, 4H), 1.31-1.16 (s, 6H). LCMS: *m/z* 579.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.68 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(morfolinosulfonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (531).



[00450] Síntesis de 4-(4-bromofenilsulfonil)morfolina (68). Se sintetizó 4-(4-bromofenilsulfonil)morfolina **(68)** de acuerdo con el procedimiento que se describe anteriormente durante la síntesis de (R)-1-(4-bromofenilsulfonil)-3-fluoropirrolidina **(64),** Rendimiento (100%). LCMS: *m/z* 306.0 $[M+H]^+$, t_R = 1.06 min.

[00451] Síntesis de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilsulfonil)morfolina (69): una mezcla de 4-(4-bromofenilsulfonil)morfolina (**68**) 6.0 g, 19.7 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5.0 g, 19.7 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1.6 g, 1.97 mmol) y AcOK (3.8 g, 39.4 mmol) en 100 mL de dioxano se agitó a 90 ℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de

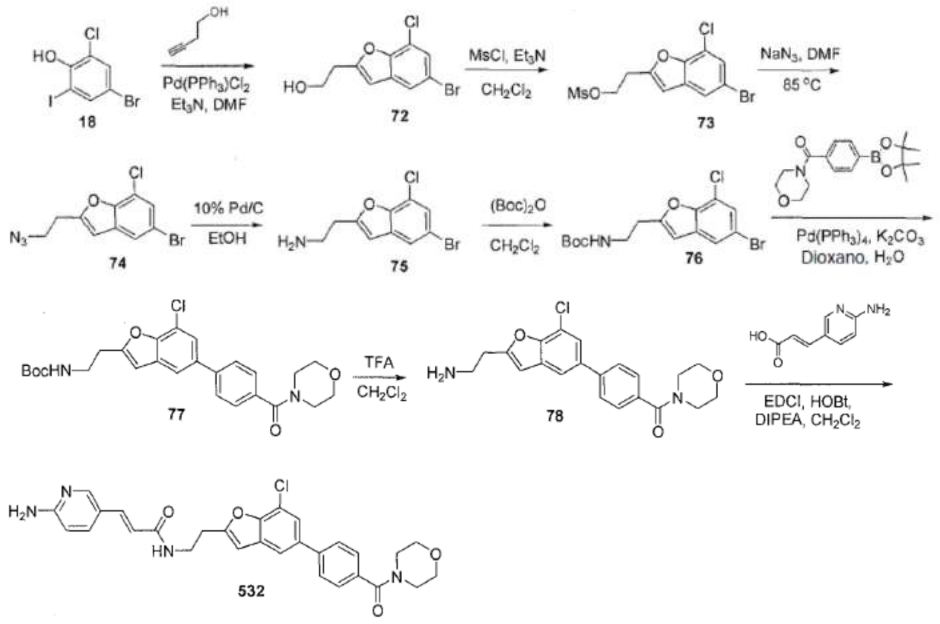
gel de sílice (EtOAc 10%/éter de petróleo) para proporcionar 5.2 g de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilsulfonil)morfolina (**69**) como un sólido amarillento (Rendimiento: 75%). LCMS: *m/z* 354.0 $[M+H]^+$, t_R = 1.89 min.

[00452] Síntesis de (5-(4-(morfolinosulfonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (70): se sintetizó (5-(4-(morfolinosulfonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**70**) utilizando el Procedimiento General 2. Rendimiento (47%). LCMS: *m/z* 541.0 $[M+H]^+$; t_R = 1.97 min.

[00453] Síntesis de (5-(4-(morfolinosulfonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metanamina (71). Se sintetizó (5-(4-(morfolinosulfonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metanamina (**71**) utilizando el Procedimiento General 3. Rendimiento (88%). LCMS: *m/z* 441.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.29 min.

[00454] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(morfolinosulfonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**531**). Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(morfolinosulfonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**531**) utilizando el Procedimiento General 1. Rendimiento (77%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.06-7.95 (m, 5H), 7.85-7.36 (m, 5H), 6.83-6.35 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 3.63-6.22 (m, 4H), 2.92-2.90 (m, 4H). LCMS: *m/z* 587.0 $[M+H]^+$; t_R = 1.47 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-(2-(7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)etil)acrilamina (532).



[00455] Síntesis de 2-(5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)etanol (72). Una mezcla de 4-bromo-2-yodo-6-(trifluorometil)fenol (**18**) (6.8 g, 20.48 mmol), prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (1.48 g, 20.48 mmol), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (710 mg, 1.02 mmol) y CuI (503 mg, 2.66 mmol) en 20 mL de Et_3N se agitó a 80 ˚C bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 10%/éter de petróleo) para proporcionar 2.8 g de 2-(5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)etanol (**72**) como un sólido blanco (Rendimiento: 50%). LCMS: *m/z* 256.8 $[M-17]^+$; t_R = 1.79 min.

[00456] Síntesis de metanosulfonato de 2-(5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)etilo (73): se disolvió 2-(5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)etanol (**72**) (500 mg, 1.83 mmol) en diclorometano (8 mL). Se agregaron cloruro metano de sulfonilo (416 mg, 3.66 mmol) y trietilamina (370 mg, 3.66

mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua helada y se extrajo con diclorometano (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 600 mg de metanosulfonato de 2-(5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)etilo en bruto **92**, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: *m/z* 376 $[M+Na]^+$, t_R = 1.85 min.

[00457] Síntesis de 2-(2-azidoetil)-5-bromo-7-clorobenzofuran (74): se disolvió metanosulfonato de 2-(5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)etilo (**73**) (600 mg, 1.71 mmol) en DMF (10 mL). Se agregó azida de sodio (222 mg, 3.42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 8 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se transfirió a agua helada y se extrajo con acetato de etilo (30 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 600 mg del producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía (0-10% de acetato de etilo/n-hexano) para obtener 2-(2-azidoetil)-5-bromo-7-clorobenzofuran **93** (Rendimiento: 400 mg, 80%). LCMS: *m/z* 300 $[M+H]^+$, t_R = 1.96 min.

[00458] Síntesis de 2-(5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)etanamina (75): se disolvió 2-(2-azidoetil)-5-bromo-7-clorobenzofuran (**74**) (100 mg, 0.34 mmol) en etanol (8 mL). Se agregó 10% Pd/C (50% húmedo (10 mg)) y el recipiente de reacción se purgó con hidrógeno gaseoso. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 60 mg de la 2-(5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)etanamina en bruto (**75**), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LCMS: *m/z* 274 $[M+H]^+$, t_R = 1.32 min.

[00459] Síntesis de 2-(5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (76): se disolvió (2-(5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)etanamina **(75)** (250 mg, 0.92 mmol) en diclorometano (10 mL) y se agregó dicarbonato de di-*terc*-butilo (400 mg, 1.84 mmol) a 0 °C. Posteriormente se agregó trietilamina (185 mg, 1.84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua helada y se extrajo con diclorometano (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 300 mg de 2-(5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo en bruto (**76**), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LCMS: *m/z* 395 $[M+Na]^+$, t_R = 2.11.

[00460] Síntesis de *2*-(7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (77): se sintetizó *2*-(7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (**77**) utilizando el Procedimiento General 2. Rendimiento (77%). LCMS: *m/z* 485 $[M+H]^+$, t_R = 2.02.

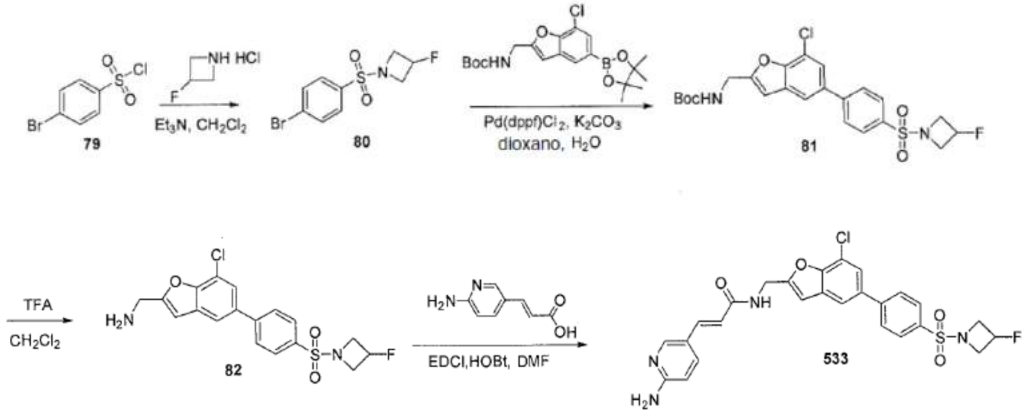
[00461] Síntesis de (4-(2-(2-aminoetil)-7-clorobenzofuran-5-il)fenil)(morfolino)metanona (78): se sintetizó ((4-(2-(2-aminoetil)-7-clorobenzofuran-5-il)fenil)(morfolino)metanona (**78**) utilizando el Procedimiento General 3. Rendimiento (72%), LCMS: *m/z* 385 $[M+H]^+$, t_R = 1.28.

[00462] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(2-(7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)etil)acrilamina (532): se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-(2-(7-cloro-5-(4-(morfolina-4carbonil)fenil)benzofuran-2-il)etil)acrilamina (**532**) utilizando el Procedimiento General 1. Rendimiento (47%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J =1.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, J =2.4Hz, J = 8.8Hz, 1H), 7.50 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.28 (d,

J =15.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.46-6.30 (m, 4H), 3..60-3.55(m, 8H), 3.04 (t, *J* = 5.6Hz, 2H). LCMS: *m/z*:531.7 $[M+H]^+$; t_R = 1.71 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3-fluoroazetidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (533).



[00463] Síntesis de 1-(4-bromofenilsulfonil)-3-fluoroazetidina (80): se sintetizó 1-(4-bromofenilsulfonil)-3-fluoroazetidina **(80)** de acuerdo con el procedimiento que se describe anteriormente durante la síntesis de (*R*)-1-(4-bromofenilsulfonil)-3-fluoropirrolidina **(64),** Rendimiento (90%). LCMS: *m/z* 294.0 $[M+H]^+$, t_R = 1.08 min.

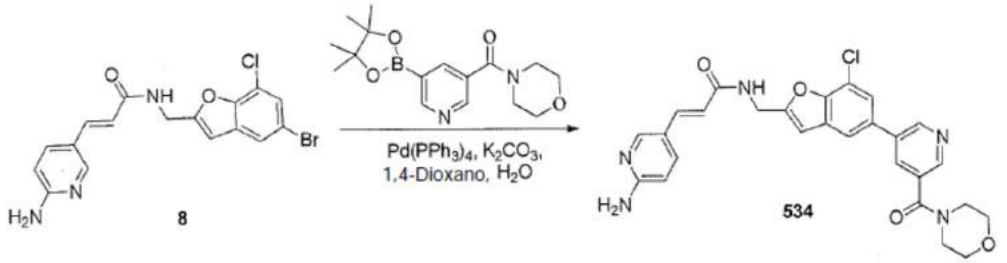
[00464] Síntesis de (7-cloro-5-(4-(3-fluoroazetidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (81): se sintetizó (7-cloro-5-(4-(3-fluoroazetidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo **(81)** utilizando el Procedimiento General 2. Rendimiento (73%). LCMS: m/z 517.0 $[M+Na]^+$, t_R = 1.82 min.

[00465] Síntesis de (7-cloro-5-(4-(3-fluoroazetidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metanamina (82). Se sintetizó (7-cloro-5-(4-(3-fluoroazetidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metanamina **(82)** utilizando el Procedimiento General 3. Rendimiento (100%). LCMS: *m/z* 395.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.28 min.

[00466] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3-fluoroazetidin-1 ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (533): se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*I*-((7-cloro-5-(4-(3-fluoroazetidin-1 ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**533**) utilizando el Procedimiento General 1. Rendimiento (35%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (dd, J = 9.6 Hz J = 2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 4H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.65 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.25-5.22 (m, 1H), 5.11-5.08 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.18-4.09 (m, 2H), 3.91-3.82 (m, 2H). LCMS: *m/z* 541.0 $[M+H]^+$, t_R = 1.48 min.

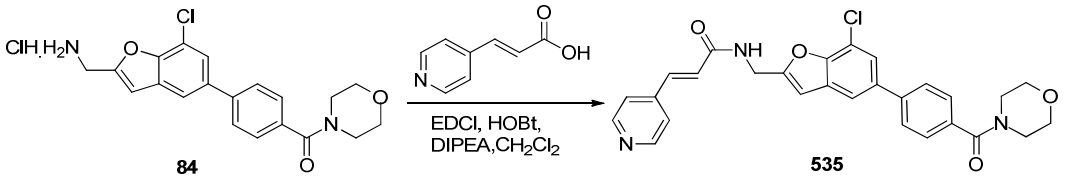
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (534):

[00467] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**534**)



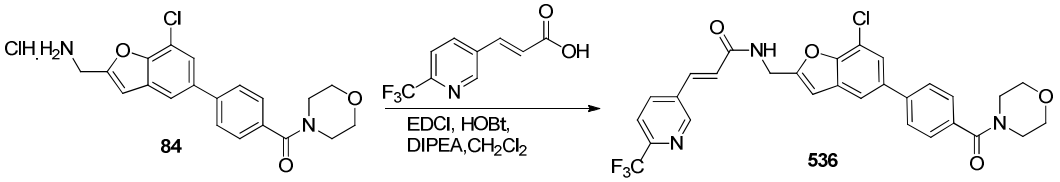
utilizando el Procedimiento General 2. (Rendimiento: 0.06 g, 22 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.67-8.62 (m, 2H), 8.18 (t, J = 2Hz, 1H), 8.09 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J_1, J_2 = 4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.42 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.41 (s, 2H). LCMS: *m/z* 518.4 $[M+H]^+$, t_R = 1.70 min.

Síntesis de (*E*)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-4-il)acrilamina (535):



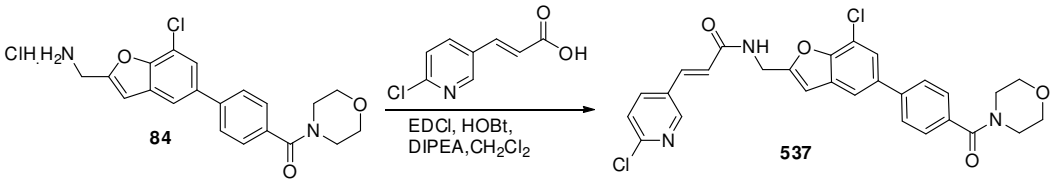
[00468] Se sintetizó (*E*)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-4-il)acrilamina (**535**) utilizando el Procedimiento General 1. (Rendimiento: 0.01 g, 37%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 5H), 6.95-6.91 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.62-3.38 (m, 8H). LCMS: *m/z* 502.63 $[M+H]^+$, t_R = 1.90 min.

Síntesis de (*E*)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il) metil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acrilamina (536):



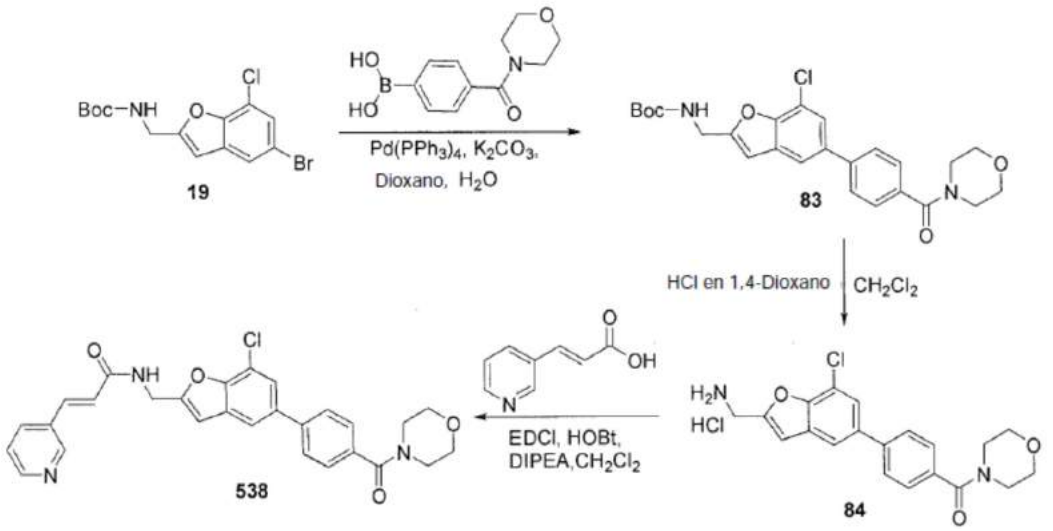
[00469] Se sintetizó *(E)*-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acrilamina (**536**) utilizando el Procedimiento General 1. (Rendimiento: 0.02 g, 13%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03-8.99 (m, 2H), 8.31-8.28 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.76-3.62 (m, 8H). LCMS: *m/z* 570.39 $[M+H]^+$, t_R = 2.32 min.

Síntesis de (*E*)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il) metil)-3-(6-cloropiridin-3-il)acrilamina (537):



[00470] Se sintetizó (*E*)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-cloropiridin-3-il)acrilamina (**537**) utilizando el Procedimiento General 1. (Rendimiento: 0.01 g, 7%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, J_1, J_2 = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 6.83 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.63-3.16 (m, 8H). LCMS: m/z 536.20 [M]+, tR = 2.22 min.

Síntesis de (*(E)-N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (538):



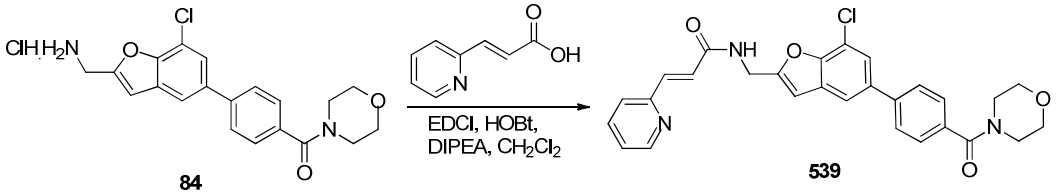
[00471] Síntesis de (7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il) metilcarbamato de *terc*-butilo (83): se disolvió (5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**19**)

(0.85 g, 2.35 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) a temperatura ambiente y se desgasificó con N_2 gaseoso durante 5 min. Se agregaron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.25 g, 0.21 mmol) y ácido 4-(morfolina-4-carbonil) fenilborónico (0.83 g, 3.55 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 min. Se agregó una solución desgasificada de K_2CO_3 (0.65 g, 4.71 mmol) en agua (2 mL) y la mezcla de reacción se irradió bajo microondas durante 30 min a 90 °C. La mezcla de reacción se transfirió a agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar compuesto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-90% de acetato de etilo/n-hexano) para obtener (7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**83**). (Rendimiento: 0.50 g, 45%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.42-3.37 (m, 8H), 1.42 (s, 9H).

[00472] Síntesis de hidrocloruro de (4-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)fenil)(morfolino)metanona (84): se disolvió (7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**83**) (0.5 g, 1.06 mmol) en diclorometano (15 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó HCl en dioxano (5 mL) por goteo. La mezcla de reacción lentamente se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto en bruto se cristalizó con éter dietílico y se secó bajo presión reducida para obtener hidrocloruro de **(**4-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)fenil)(morfolino)metanona (**84**). (Rendimiento: 0.33 g, 85%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (s a, 3H), 8.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.63-3.41 (m, 8H).

[00473] Síntesis de (*E*)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il) metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (538): se disolvió hidrocloruro de (4-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)fenil)(morfolino)metanona (**84**) (0.1 g, 0.26 mmol) en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregaron ácido (*E*)-3-(piridin-3-il) acrílico (0.06 g, 0.40 mmol), EDCI (0.077 g, 0.40 mmol) y HOBt (0.054 g, 0.4 mmol), seguido de DIPEA (0.05 mL, 0.53 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH 0-5% en CH_2Cl_2) para obtener (*E*)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (**538**). (Rendimiento: 0.01 g, 7%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, J_1 = 1.6 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 8.03-7.92 (m, 1H), 7.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H),7.54 (s, 1H), 7.53-7.44 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.83 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.63-3.49 (m, 8H). LCMS: *m/z* 502.63 $[M+H]^+$, t_R = 1.96 min.

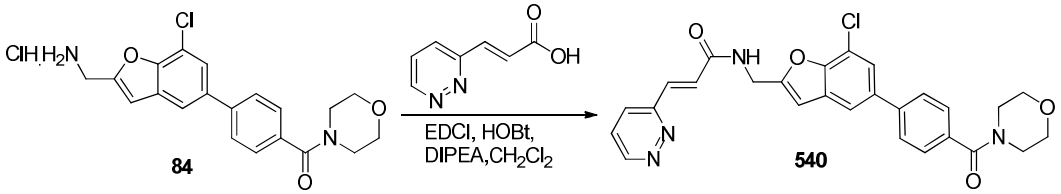
Síntesis de (*E*)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil) -3-(piridin-2-il)acrilamina (539):



[00474] Se sintetizó (*E*)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-2-il)acrilamina (**539**) utilizando el Procedimiento General 1. (Rendimiento: 0.015 g, 11 %). ^{1}H RMN (400 MHz,

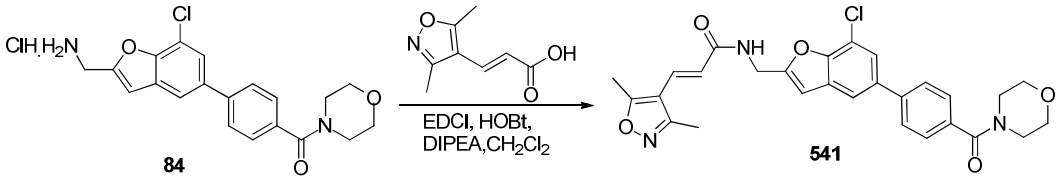
DMSO-d_6) δ 9.02 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.87-7.78 (m, 3H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 3H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.16 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.62-3.38 (m, 8H). LCMS: *m/z* 502.38 $[M+H]^+$, t_R = 2.06 min.

Síntesis de (*E*)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridazin-3-il)acrilamina (540):



[00475] Se sintetizó (*E*)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridazin-3-il)acrilamina (**540**) utilizando el Procedimiento General 1. (Rendimiento: 0.02 g, 13 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (dd, J_1, J_2 = 1.6 Hz, 1H), 9.15 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 7.99-7.91 (m, 3H), 7.81-7.76 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.62-3.35 (m, 8H). LCMS: *m/z* 503.43 $[M+H]^+$, t_R = 1.94 min.

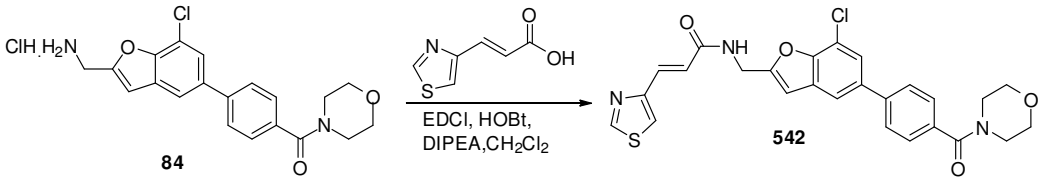
Síntesis de (*E*)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il) metil)-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)acrilamina (541):



[00476] Se sintetizó (*E*)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)acrilamina **(541)** utilizando el Procedimiento General 1. (Rendimiento: 0.012 g, 9 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H),

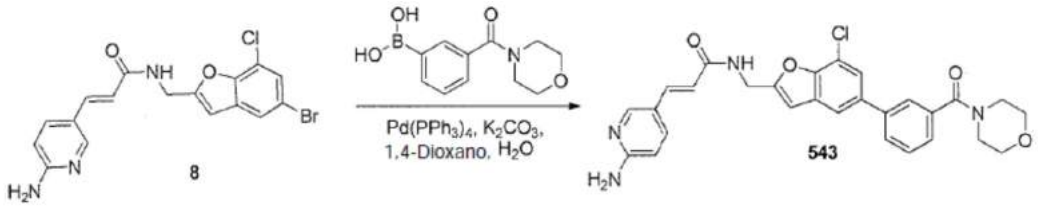
7.81 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.63-3.35 (m, 8H), 2.49 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). LCMS: *m/z* 520.4 $[M+H]^+$, t_R = 2.19 min.

Síntesis de (*E*)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(tiazol-2-il)acrilamina (542):



[00477] Se sintetizó (*E*)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(tiazol-2-il)acrilamina (**542**) utilizando el Procedimiento General 1. (Rendimiento: 0.02 g, 15 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.96 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 3H), 6.94 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 4.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.63-3.35 (m, 8H). LCMS: *m/z* 508.33 $[M+H]^+$, t_R = 2.07 min.

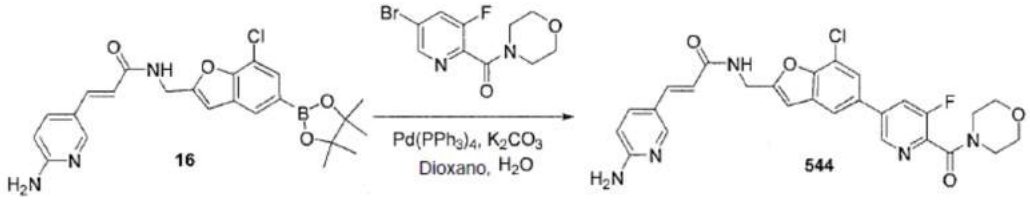
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(3-(morfolina-4-carbonil) fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (543):



[00478] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(3-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**543**) utilizando el Procedimiento General 2. (Rendimiento: 0.05 g, 20%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J_1, J_2 = 4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 7.61 (dd, J_1, J_2 = 4 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 16 Hz,

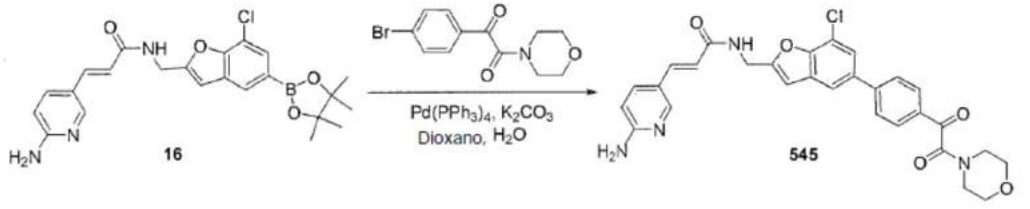
1H), 6.89 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.42 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 3.65-3.38 (m, 8H). LCMS: *m/z* 517.63 $[M+H]^+$, t_R = 1.84 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-fluoro-6-(morfolina-4-carbonil)piridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (544):



[00479] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-fluoro-6-(morfolina-4-carbonil)piridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(544)** utilizando el Procedimiento General 2. (Rendimiento: 0.02 g, 18%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 8.66 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 8.30 (dd J_1, J_2 = 4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 (dd, J_1, J_2 = 2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.43 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 3.69-3.29 (m, 8H). LCMS: *m/z* 536.43 $[M+H]^+$, t_R = 1.77 min.

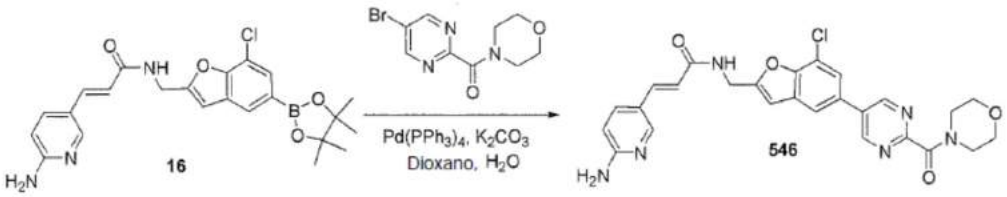
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(2-morfolino-2-oxoacetil) fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (545):



[00480] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(2-morfolino-2-oxoacetil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**545**) utilizando el Procedimiento General 2. (Rendimiento: 0.02 g, 12%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.01-7.96 (m, 5H), 7.81 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1H), 7.35

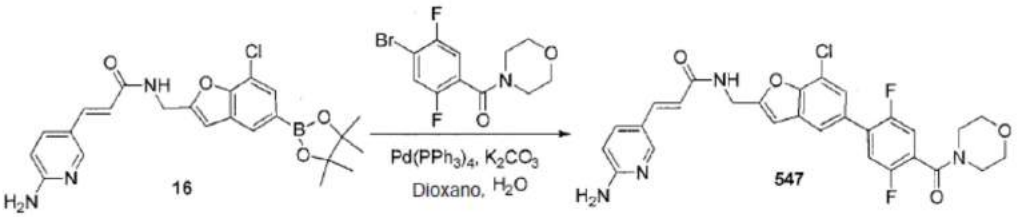
(d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.49-6.40 (m, 4H), 4.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.73-3.67 (m, 4H), 3.56-3.54 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 2H). LCMS: *m/z* 545.29 $[M+H]^+$, t_R = 1.87 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(2-(morfolina-4-carbonil) pirimidin-5-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (546):



[00481] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(2-(morfolina-4-carbonil)pirimidin-5-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**546**) utilizando el Procedimiento General 2. (Rendimiento: 0.03 g, 17%), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.48 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.43 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 3.67 (s, 4H), 3.54 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 4 Hz, 2H). LCMS: *m/z* 519.03 $[M+H]^+$, t_R = 1.69 min.

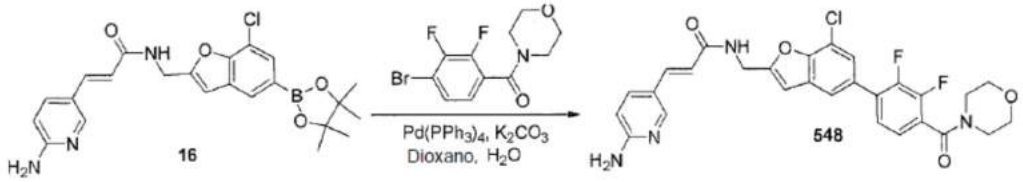
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(2,5-difluoro-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (547):



[00482] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(2,5-difluoro-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**547**) utilizando el Procedimiento General 2. (Rendimiento: 0.02 g, 11%), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (s, 1H),

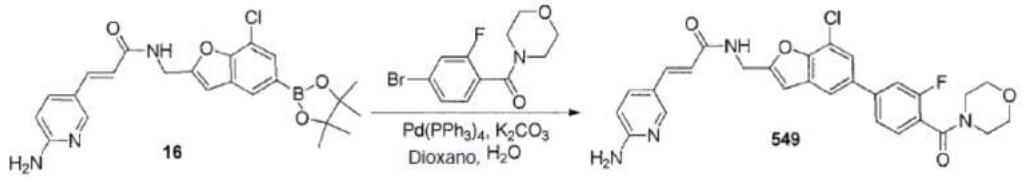
7.65-7.62 (m, 3H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.48 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.43 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.34 (s, 2H). LCMS: *m/z* 553.39 $[M+H]^+$, t_R = 1.89 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(2,3-difluoro-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (548):



[00483] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(2,3-difluoro-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**548**) utilizando el Procedimiento General 2. **(**Rendimiento: 0.02 g, 11%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.49-6.40 (m, 4H), 4.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 4H) 3.56-3.55 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 2H). LCMS: *m/z* 554.21 $[M+H]^+$, t_R = 1.86 min.

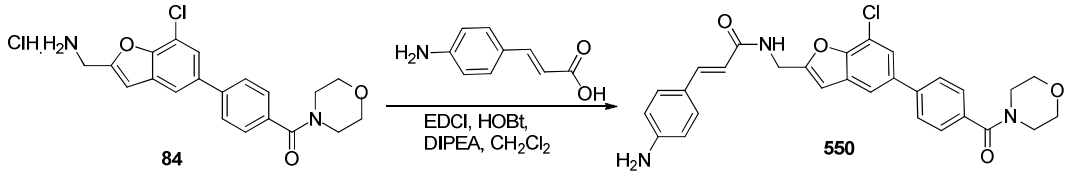
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(3-fluoro-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (549):



[00484] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(3-fluoro-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**549**) utilizando el Procedimiento General 2. **(**Rendimiento: 0.02 g, 12%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.73-7.61 (m, 3H), 7.61-7.49 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.49-6.40 (m, 4H), 4.61

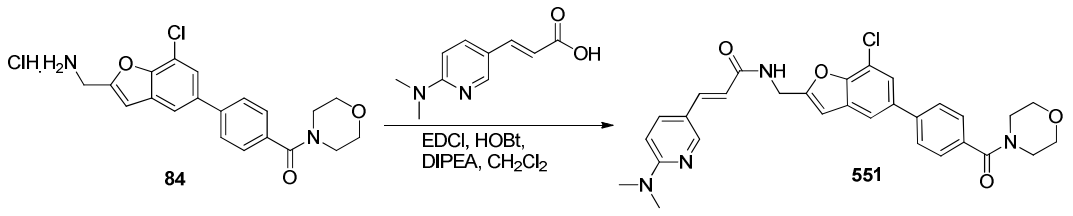
(d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 4H), 3.56-3.54 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H). LCMS: *m/z* 535.13 $[M+H]^+$, t_R = 1.85 min.

Síntesis de (*E*)-3-(4-aminofenil)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil) fenil) benzofuran-2-il)metil)acrilamina (550):



[00485] Se sintetizó (*E*)-3-(4-aminofenil)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**550**) utilizando el Procedimiento General 1. **(**Rendimiento: 0.012 g, 9%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.36 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.68-3.41 (m, 8H). LCMS: *m/z* 516.18 $[M+H]^+$, t_R = 2.08 min.

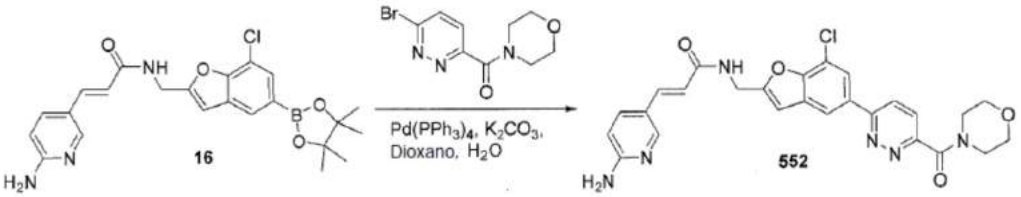
Síntesis de (*E*)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il) metil)-3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)acrilamina (551):



[00486] Se sintetizó (*E*)-*N*-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)acrilamina (**551**) utilizando el Procedimiento General 1. (Rendimiento: 0.02 g, 14%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.71 (d, *J* =

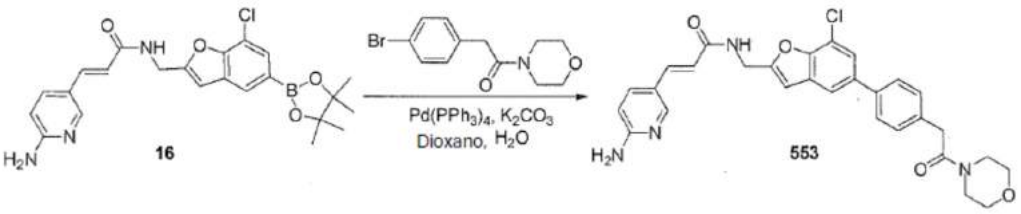
9.2 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.62-3.47 (m, 8H), 3.02 (s, 6H). LCMS: *m/z* 545.44 $[M]^+$, t_R = 1.90 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(6-(morfolina-4-carbonil)piridazin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (552).



[00487] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(6-(morfolina-4-carbonil)piridazin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**552**) utilizando el Procedimiento General 2. (Rendimiento: 0.012 g, 7%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.43 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.73 (s, 4H), 3.62 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 3.53 (d, *J* = 4 Hz, 2H). LCMS: *m/z* 519.28 $[M+H]^+$, t_R = 1.69 min.

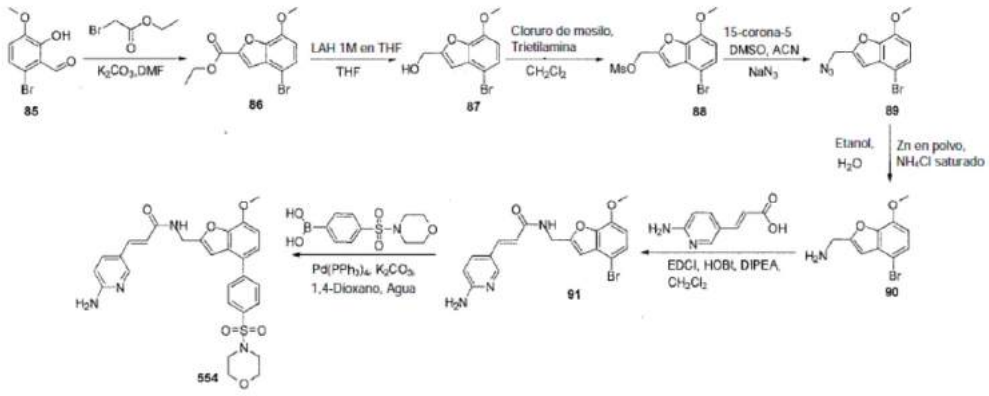
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(2-morfolino-2-oxoetil) fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (553):



[00488] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(2-morfolino-2-oxoetil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**553**) utilizando el Procedimiento General 2. **(**Rendimiento: 0.01 g, 4%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 4H), 7.37-7.31 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.49-6.40

(m, 4H), 4.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.55-3.51 (m, 4H), 3.48-3.30 (m, 4H). LCMS: *m/z* 531.28 $[M]^+$, t_R = 1.87 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-metoxi-4-(4-(morfolinasulfonil)fenil) benzofuran-2-il)metil)acrilamina (554):



[00489] Síntesis de 4-bromo-7-metoxibenzofuran-2-carboxilato de etilo (86): se disolvió 6-bromo-2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (**85**) (10 g, 43.2 mmol) en DMF (100 mL) a temperatura ambiente. Se agregaron K_2CO_3 (14.92 g, 108.0 mmol) y bromoacetato de etilo (7.47 mL, 64.9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se transfirió a agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-5% de acetato de etilo en hexano) para obtener 4-bromo-7-metoxibenzofuran-2-carboxilato de etilo (**86**). (Rendimiento: 6.7 g, 52%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.34-4.40 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.36-1.33 (m, 3H). LCMS: *m/z* 299.12 $[M]^+$, t_R =2.72 min.

[00490] Síntesis de (4-bromo-7-metoxibenzofuran-2-il)metanol (87): se disolvió 4-bromo-7-metoxibenzofuran-2-carboxilato de etilo (**86**) (1.7 g, 5.6 mmol) en THF (40 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

enfrió a 0 °C y se agregó por goteo a la misma temperatura LAH 1M en THF (3.9 mL, 0.02 mmol) y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se transfirió a agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar producto en bruto, que se cristalizó utilizando n-pentano para obtener (4-bromo-7-metoxibenzofuran-2-il) metanol (**87**). (Rendimiento: 1.40 g, 97%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.59-5.56 (m, 1H), 4.58 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H).

[00491] Síntesis de metanosulfonato de (4-bromo-7-metoxibenzofuran-2-il)metilo (88) : se disolvió (4-bromo-7-metoxibenzofuran-2-il)metanol (**87**) (1.48 g, 5.7 mmol) en diclorometano (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó por goteo metano cloruro de sulfonilo (0.54 mL, 6.9 mmol) seguido de la adición de trietilamina (1.19 mL, 8.5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua helada y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener metanosulfonato de (4-bromo-7-metoxibenzofuran-2-il)metilo en bruto (**88**), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00492] Síntesis de 2-(azidometil)-4-bromo-7-metoxibenzofuran (89): se disolvió metanosulfonato de (4-bromo-7-metoxibenzofuran-2-il)metilo (**88**) (1.55 g, 4.6 mmol) en acetonitrilo (ACN) (20 mL) a temperatura ambiente. Se agregaron azida de sodio (0.60 g, 9.2 mmol), DMSO (0.48 mL, 6.9 mmol) y 15-corona-5 (0.15 g, 0.70 mmol) a la mezcla de reacción, que se calentó a 95 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se transfirió a agua helada y se extrajo

con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar en bruto 2-(azidometil)-4-bromo-7-metoxibenzofuran (**89**), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

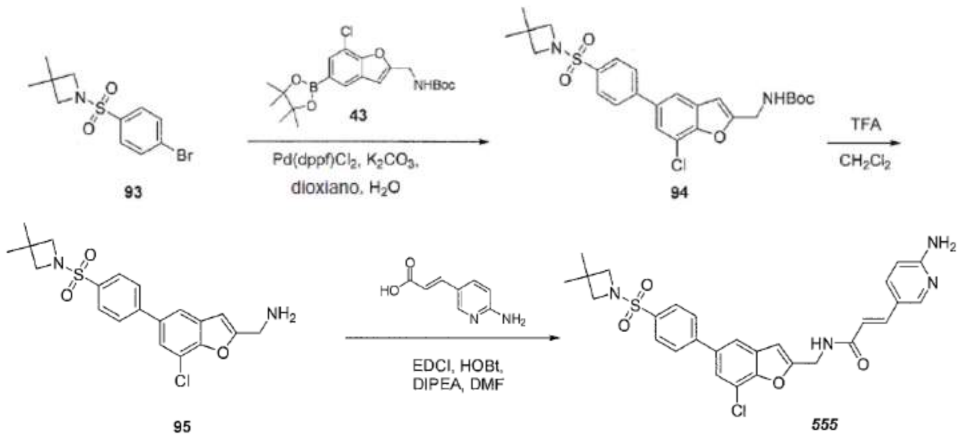
[00493] Síntesis de (4-bromo-7-metoxibenzofuran-2-il) metanamina (90): se disolvió 2-(azidometil)-4-bromo-7-metoxibenzofuran (**89**) (1.4 g, 4.96 mmol) en etanol (15 mL) y agua (7 mL) a temperatura ambiente. Se agregaron cloruro de amonio (0.618 g, 115.6 mmol) y zinc en polvo (0.42 g, 6.50 mmol) a la mezcla de reacción, que se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se transfirió a acetato de etilo (20 mL con 0.2 mL solución de amoníaco). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar en bruto (4-bromo-7-metoxibenzofuran-2-il)metanamina (**90**), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32 (d, J = 8.4 Hz 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (s, 2H).

[00494] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((4-bromo-7-*terc*-butil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metil)acrilamina (91): se disolvió (4-bromo-7-metoxibenzofuran-2-il)metanamina (**90**) (1.05 g, 4.09 mmol) en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente. Se agregaron ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (1.00 g, 6.14 mmol), EDCI (0.94 g, 4.91 mmol), HOBt (0.66 g, 4.91 mmol) y DIPEA (2.1 mL, 12.2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, se transfirió a agua helada y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-3% MeOH en CH_2Cl_2) para obtener (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((4-

bromo-7-metoxibenzofuran-2-il)metil)acrilamina (**91**) (Rendimiento: 1.5 g, 91%) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.60 (s a, 2H), 6.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H). LCMS m/z 403.24 $[M+H]^+$, t_R =1.87 min.

[00495] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-metoxi-4-(4-(morfolinasulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (554): se disolvió (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((4-bromo-7-metoxibenzofuran-2-il)metil)acrilamina (**91**) (0.3 g, 0.74 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) a temperatura ambiente. Se agregaron ácido (4-(morfolinasulfonil)fenil) borónico (0.30 g, 1.11 mmol) y una solución desgasificada de K_2CO_3 (0.20 g, 1.48 mmol) en 1 mL de agua a temperatura ambiente y se desgasificó utilizando N_2 durante 10 min. Se agregó tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.04 g, 0.03 mmol) y la mezcla de reacción se irradió bajo microondas durante 1 h a 80 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se transfirió a agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar compuesto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-metoxi-4-(4-(morfolinosulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**554**). (Rendimiento: 0.18 g, 44%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.88-.7.82 (m, 4H), 7.60 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 2 Hz 1H), 7.42 (d, J = 8 Hz,1H), 7.33 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.47-6.38 (m, 4H), 4.53 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.66 (t, J = 8.8 Hz, 4H), 2.93 (t, J = 4.4 Hz, 4H). LCMS: m/z 549.61 $[M+H]^+$, t_R = 1.90 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3,3-dimetilazetidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (555).

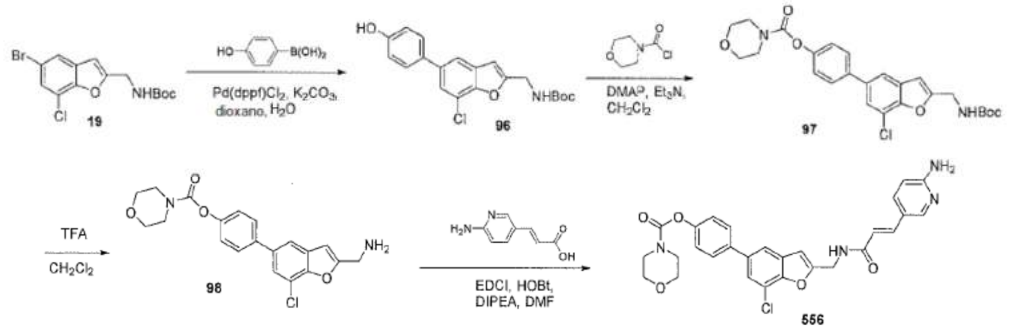


[00496] Síntesis de (7-cloro-5-(4-(3,3-dimetilazetidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (94): se sintetizó (7-cloro-5-(4-(3,3-dimetilazetidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (94) utilizando el Procedimiento General 2. Rendimiento (64%). LCMS: *m/z* 505.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.30 min.

[00497] Síntesis de (7-cloro-5-(4-(3,3-dimetilazetidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metanamina (95): se sintetizó (7-cloro-5-(4-(3,3-dimetilazetidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metanamina (95) utilizando el Procedimiento General 3. Rendimiento (100%). LCMS: *m/z* 405.1 $[M+H]^+$; t_R = 0.95 min.

[00498] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3,3-dimetilazetidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (555): se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3,3-dimetilazetidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (555) utilizando el Procedimiento General 1. Rendimiento (31%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.97-7.88 (m, 5H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.50 (s, 4H), 1.07 (s, 6H). LCMS: *m/z* 551.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.92 min.

Síntesis de morfolina-4-carboxilato de (*E*)-4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)fenilo (556).



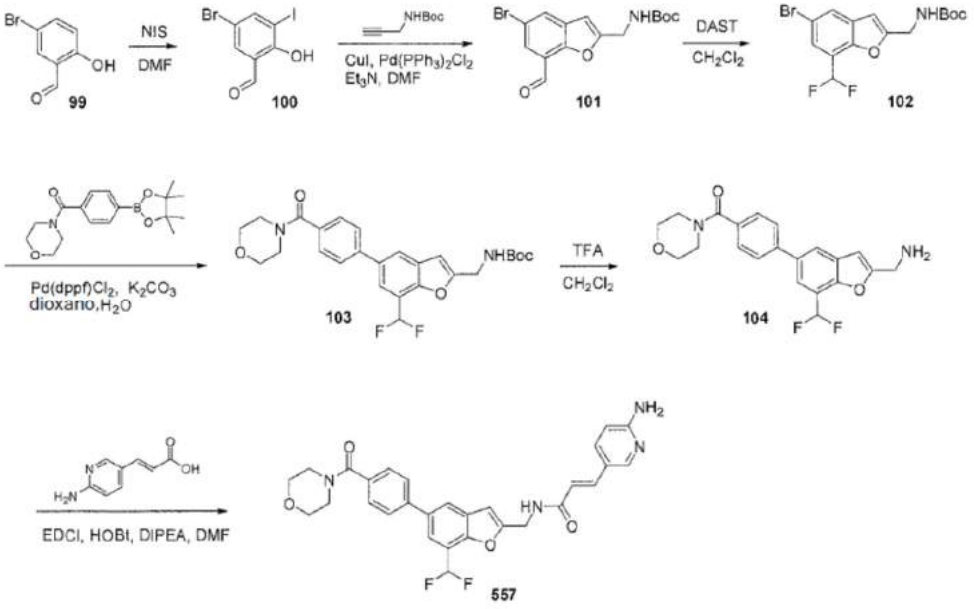
[00499] Síntesis de (7-cloro-5-(4-hidroxifenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (96): se sintetizó (7-cloro-5-(4-hidroxifenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (96) utilizando el Procedimiento General 2. Rendimiento (92%). LCMS: *m/z* 396.0 $[M+Na]^+$; t_R = 1.88 min.

[00500] Síntesis de morfolina-4-carboxilato de 4-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)fenilo (97): (7-cloro-5-(4-hidroxifenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (96) (311 mg, 0.83 mmol) se disolvió en 20 mL de CH_2Cl_2. Se agregaron sucesivamente *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (97 mg, 0.83 mmol), Et_3N (167 mg, 1.66 mmol), y cloruro de morfolina-4-carbonilo (148 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se inactivó con agua (20 mL), se extrajo con CH_2Cl_2 (20 mL X 2). Los disolventes orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre anhidro Na_2SO_4, y concentraron a sequedad para proporcionar 298 mg de morfolina-4-carboxilato de 4-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)fenilo (97), que se utilizó directamente sin purificación adicional. Rendimiento (74%). LCMS: *m/z* 487.0 $[M+H]^+$; t_R = 1.98 min.

[00501] Síntesis de morfolina-4-carboxilato de 4-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)fenilo (98): se sintetizó morfolina-4-carboxilato de 4-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)fenilo (98) utilizando el Procedimiento General 3. Rendimiento (100%). LCMS: *m/z* 387.0 $[M+H]^+$; t_R = 1.29 min.

[00502] Síntesis de morfolina-4-carboxilato de (*E*)-4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)fenilo (556): se sintetizó morfolina-4-carboxilato de (*E*)-4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)fenilo (556) utilizando el Procedimiento General 1. Rendimiento (51%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 6.69-6.59 (m, 1H), 8.05 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.75-7.45 (m, 5H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.82-3.52 (m, 8H). LCMS: *m/z* 533.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.31 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(difluorometil)-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (557).



[00503] Síntesis de 5-bromo-2-hidroxi-3-yodobenzaldehído (100): se disolvió 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído (99) (10 g, 50 mmol) en DMF

(100 mL). Se agregó a temperatura ambiente NIS (11 g, 50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua helada y se extrajo con acetato de etilo (100 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 14 g de 5-bromo-2-hidroxi-3-yodobenzaldehído (100), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (85% de rendimiento). LCMS: t_R = 1.93 min.

[00504] Síntesis de (5-bromo-7-formilbenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (101): se desgasificó y calentó a 80 ℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h una mezcla de 5-bromo-2-hidroxi-3-yodobenzaldehído (100) (3.3 g, 10 mmol), prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (1.6 g, 10 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (700 mg, 1 mmol) y CuI (191 mg, 1 mmol) en 3 mL de Et_3N y 20 mL de DMF. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 20 mL de agua, se extrajo con EtOAc (50 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 20%/éter de petróleo) para proporcionar 2.2 g de (5-bromo-7-formilbenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (101) como un sólido amarillo (Rendimiento: 63%). LCMS: *m/z* 378.0 $[M+H]^+$; t_R = 1.18 min.

[00505] Síntesis de (5-bromo-7-(difluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (102): se disolvió (5-bromo-7-formilbenzofuran-2-il) metilcarbamato de *terc*-butilo (101) (353 mg, 1 mmol) en diclorometano (10 mL). DAST (386 mg, 2.4 mmol) se agregó a 0 ℃ (baño de hielo). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente donde se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua helada y se extrajo con diclorometano (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó

mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 15%/éter de petróleo) para proporcionar 200 mg de (5-bromo-7-(difluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (102) (53% de rendimiento). LCMS: m/z 375.9 $[M+H]^+$, t_R = 1.89 min.

[00506] Síntesis de (7-(difluorometil)-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (103): se disolvió (5-bromo-7-(difluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (102) (375 mg, 1 mmol) y morfolino(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona (317 mg, 1 mmol) en dioxano (10 mL) y se desgasificó durante 5 min. Se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (82 mg, 0.1 mmol), K_2CO_3 (276 mg, 2 mmol) y 1 mL de agua. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía (10-20% de acetato de etilo/petróleo) para proporcionar

(7-(difluorometil)-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2

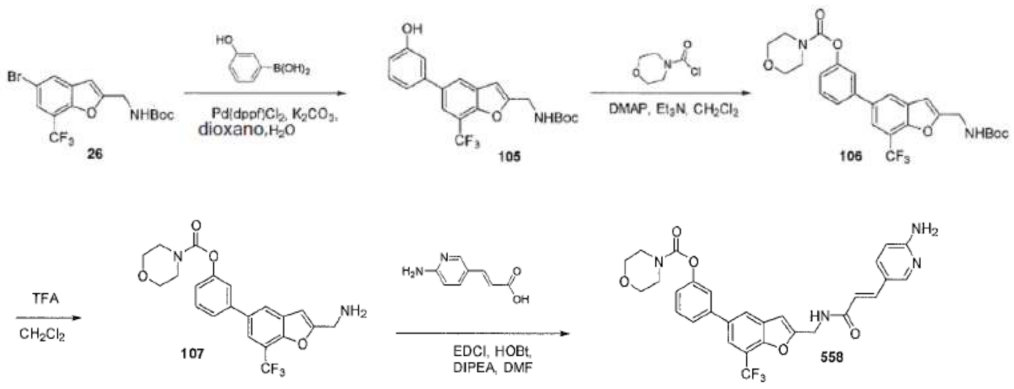
-il)metilcarbamato de *terc*-butilo 103 (200 mg, 41% de rendimiento) como un sólido amarillento. LCMS: m/z 487.2 $[M+1]^+$, t_R = 1.73 min.

[00507] Síntesis de (4-(2-(aminometil)-7-(difluorometil)benzofuran-5-il)fenil)(morfolino)metanona (104): se disolvió (7-(difluorometil)-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzo-furan-2-

il)metilcarbamato de *terc*-butilo (103) (200 mg, 0.41 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL). Se agregó TFA (1 mL) a 0 °C (baño de hielo). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar la (4-(2-(aminometil)-7-(difluorometil)benzofuran-5-il)fenil)(morfolino)metanona en bruto (104), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (120 mg, 76% de rendimiento). LCMS: *m/z* 387.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.20 min.

[00508] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(difluorometil)-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (557): se disolvió (4-(2-(aminometil)-7-(difluorometil)benzofuran-5-il)fenil)(morfolino)metanona (104) (120 mg, 0.31 mmol) en DMF (5 mL) y se agregó ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (51 mg, 0.31 mmol) a 0 °C. EDCI (60 mg, 0.31 mmol) e hidrato de HOBt (42 mg, 0.31 mmol) se agregaron seguido de DIPEA (80 mg, 0.62 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. sin procesamiento para proporcionar (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(difluorometil)-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (557) como un sólido blanco (80 mg, 49% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.46-8.19 (m, 2H), 8.15-8.09 (m, 2H), 7.84-7.76 (m, 3H), 7.58-7.37 (m, 4H), 7.01 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.64 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.68-3.43 (m, 9H). LCMS: *m/z* 533.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.29 min.

Síntesis de morfolina-4-carboxilato de (*E*)-3-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)fenilo (558)



[00509] Síntesis de (5-(3-hidroxifenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (105): se

sintetizó (5-(3-hidroxifenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (105) utilizando el Procedimiento General 2. Rendimiento (96%). LCMS: *m/z* 430.1 $[M+Na]^+$; t_R = 1.80 min.

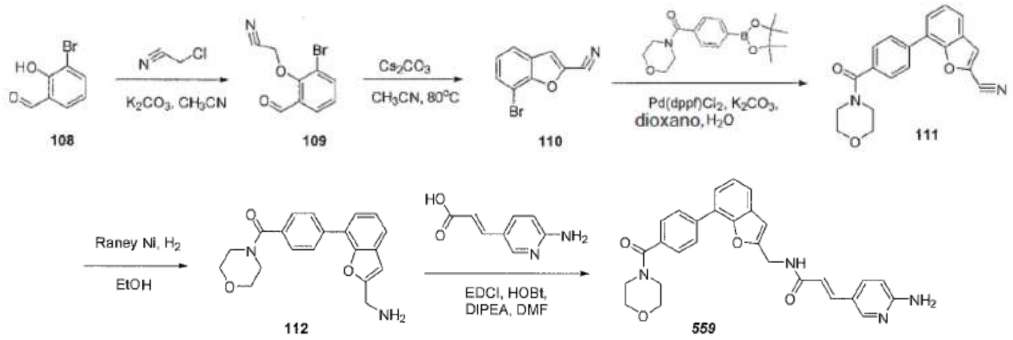
[00510] Síntesis de morfolina-4-carboxilato de 3-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)fenilo (106): se disolvió (5-(3-hidroxifenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (105) (268 mg, 0.66 mmol) en 20 mL de CH_2Cl_2. Se agregaron sucesivamente *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina (80 mg, 0.66 mmol), Et_3N (132 mg, 1.32 mmol), y cloruro de morfolina-4-carbonilo (196 mg, 1.31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se inactivó con agua (20 mL), se extrajo con CH_2Cl_2 (20 mL X 2). Los disolventes orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron a sequedad para proporcionar 279 mg de morfolina-4-carboxilato de 3-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)fenil (106), que se utilizó directamente sin purificación adicional. Rendimiento (82%). LCMS: *m/z* 521.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.26 min.

[00511] Síntesis de 3-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)fenil morfolina-4-carboxilato (107): se sintetizó morfolina-4-carboxilato de 3-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)fenilo (107) utilizando el Procedimiento General 3. Rendimiento (100%). LCMS: *m/z* 421.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.27 min.

[00512] Síntesis de (*E*)-3-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)fenil morfolina-4-carboxilato (558): (*E*)-3-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)fenil morfolina-4-carboxilato (558) se sintetizó utilizando el Procedimiento General 1. Rendimiento (60%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 13 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.60-7.43 (m, 4H), 7.18 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.66

(d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.80-3.55 (m, 8H). LCMS: *m/z* 567.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.35 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (559).



[00513] Síntesis de 2-(2-bromo-6-formilfenoxi)acetonitrilo (109): se disolvió 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído (108) (1.2 g, 6 mmol) en 30 mL de CH_3CN. Se agregaron 2-cloroacetonitrilo (450 mg, 6 mmol) y K_2CO_3 (1.66g, 12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de que se había completado, 30 mL de H_2O se agregó a esta mezcla. La mezcla se extrajo con EtOAc (40 mL X 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre anhidro Na_2SO_4, se concentró, y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (10% de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 1.28 g de 2-(2-bromo-6-formilfenoxi)acetonitrilo (109), Rendimiento (91%). LCMS: *m/z* 239.9 $[M+H]^+$; t_R = 1.56 min.

[00514] Síntesis de 7-bromobenzofuran-2-carbonitrilo (110): se disolvió 2-(2-bromo-6-formilfenoxi)acetonitrilo (109) en CH_3CN. Se agregó Cs_2CO_3 (5.7 g, 17.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 ℃ durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó 30 mL de H_2O, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (40 mL X 3). Los disolventes orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre

Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (10% de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 210 mg de 7-bromobenzofuran-2-carbonitrilo (110), Rendimiento (11%). LCMS: t_R = 1.78 min.

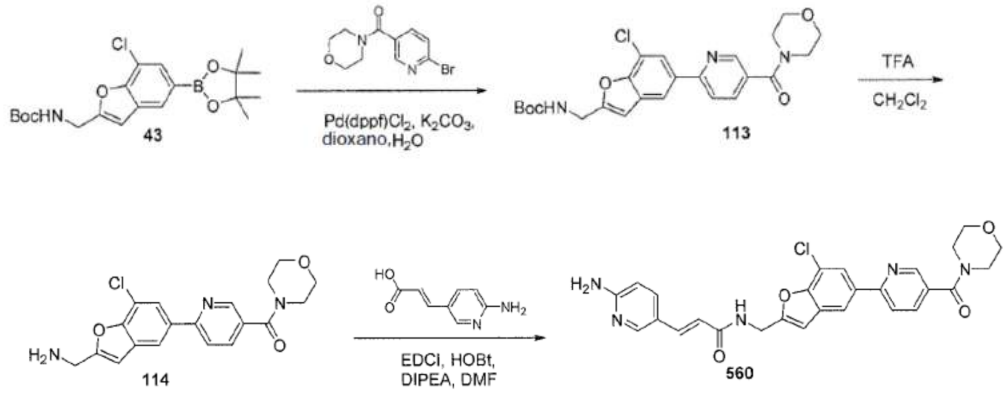
[00515] Síntesis de 7-(4-(Morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-carbonitrilo (111): una mezcla de morfolino(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona (301 mg, 0.95 mmol), 7-bromobenzofuran-2-carbonitrilo (110) (210 mg, 0.95 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (73 mg, 0.1 mmol) y K_2CO_3 (262 mg, 1.95 mmol) en 10 mL de dioxano y 2 mL de H_2O se agitó a 90 ˚C bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 30%/éter de petróleo) para proporcionar 185 mg de 7-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-carbonitrilo (111), Rendimiento (58%). LCMS: *m/z* 333.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.62 min.

[00516] Síntesis de (4-(2-(aminometil)benzofuran-7-il)fenil)(morfolino)metanona (112): se disolvió 7-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-carbonitrilo (111) (154 mg, 0.46 mmol) en 15 mL de EtOH. Se agregó 100 mg de Raney Ni. La mezcla se agitó bajo atmósfera de H_2 durante 20 min. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró y se purificó mediante Prep-TLC (EtOAc 50%/éter de petróleo) para proporcionar 132 mg de (4-(2-(aminometil)benzofuran-7-il)fenil)(morfolino)metanona (112), Rendimiento (85%). LCMS: *m/z* 337.2 $[M+H]^+$; t_R = 0.83 min.

[00517] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (559): se disolvió (4-(2-(aminometil)benzofuran-7-il)fenil)(morfolino)metanona (112; 100 mg, 0.3 mmol) en DMF (5 mL) y se agregó ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-

il)acrílico (49 mg, 0.3 mmol) a 0 °C. Se agregaron EDCI (84 mg, 0.44 mmol) y HOBt (59 mg, 0.44 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (77 mg, 0.6 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 4 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (25 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (559) (43 mg, Rendimiento: 30%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22-8.18 (m, 1H), 8.07-7.99 (m, 3H), 7.61-7.46 (m, 5H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.83-3.53 (m, 8H). LCMS: *m/z* 483.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.22 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (560).

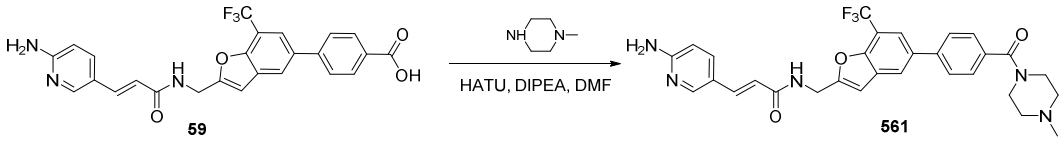


[00518] Síntesis de (7-cloro-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (113): se sintetizó (7-cloro-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (113) utilizando el Procedimiento General 2. Rendimiento (69%). LCMS: *m/z*: 472.0 $[M+H]^+$, t_R = 1.70 min.

[00519] Síntesis de (6-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)piridin-3-il)(morfolino)metanona (114): se sintetizó (6-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)piridin-3-il)(morfolino)metanona (114) utilizando el Procedimiento General 3. Rendimiento (100%). LCMS: *m/z*: 372.0 $[M+H]^+$, t_R = 0.78 min.

[00520] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (560): se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (560) utilizando el Procedimiento General 1. Rendimiento (69%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.27-7.92 (m, 7H), 7.44 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.78-3.36 (m, 8H). LCMS: *m/z* 518.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.26 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (561).



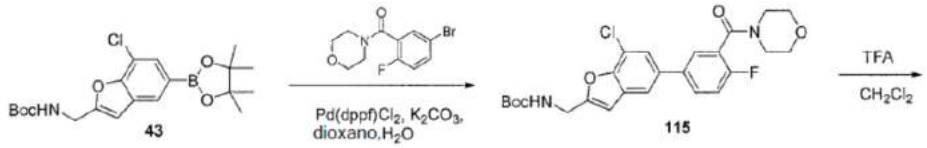
[00521] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (561).

Procedimiento general 4: Acoplamiento de amida utilizando HATU.

[00522] Se disolvió ácido (*E*)-4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)benzoico (59) (60 mg, 0.12 mmol) en DMF (2 mL) y se agregó 1-metilpiperazina (12 mg, 0.12 mmol) a 0 °C. Se agregó HATU (68 mg, 0.18 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (31 mg, 0.24 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de

reacción se transfirió a agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (25 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (561), Rendimiento (9%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03-7.93 (m, 3H), 7.73-7.61 (m, 5H), 7.49-7.35 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.77-3.38 (m, 4H), 2.51-2.30 (m, 4H). LCMS: *m/z* 564.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.71 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-fluoro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (562).

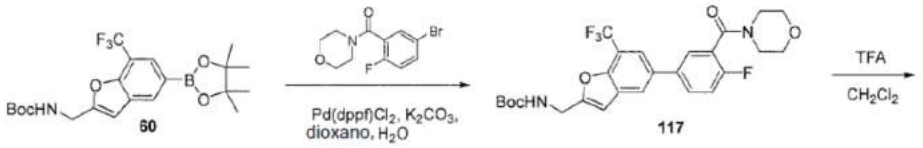


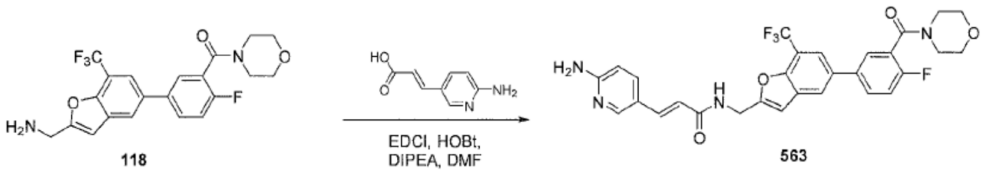
[00523] Síntesis de (7-cloro-5-(4-fluoro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (115): se sintetizó (7-cloro-5-(4-fluoro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (115) utilizando el Procedimiento General 2. Rendimiento (60%). LCMS: *m/z*: 489.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.72 min.

[00524] Síntesis de (5-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)-2-fluorofenil)(morfolino)metanona (116): se sintetizó (5-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)-2-fluorofenil)(morfolino)metanona (116) utilizando el Procedimiento General 3. Rendimiento (100%). LCMS: t_R = 1.26 min.

[00525] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-fluoro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (562): se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-fluoro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (562) utilizando el Procedimiento General 1. Rendimiento (23%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15-8.06 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70-7.34 (m, 5H), 7.25-7.16 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.75-3.52 (m, 6H), 3.36-3.29 (m, 2H). LCMS: *m/z* 535.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.73 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-fluoro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (563).



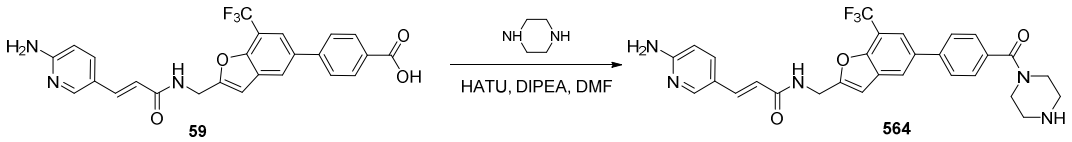


[00526] Síntesis de (5-(4-fluoro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (117): se sintetizó (5-(4-fluoro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (117) utilizando el Procedimiento General 2. Rendimiento (70%). LCMS: *m/z*: 523.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.91 min.

[00527] Síntesis de (5-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)-2-fluorofenil)(morfolino)metanona (118): se sintetizó (5-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)-2-fluorofenil)(morfolino)metanona (118) utilizando el Procedimiento General 3. Rendimiento (100%). LCMS: *m/z*: 423.0 $[M+H]^+$, t_R = 0.90 min.

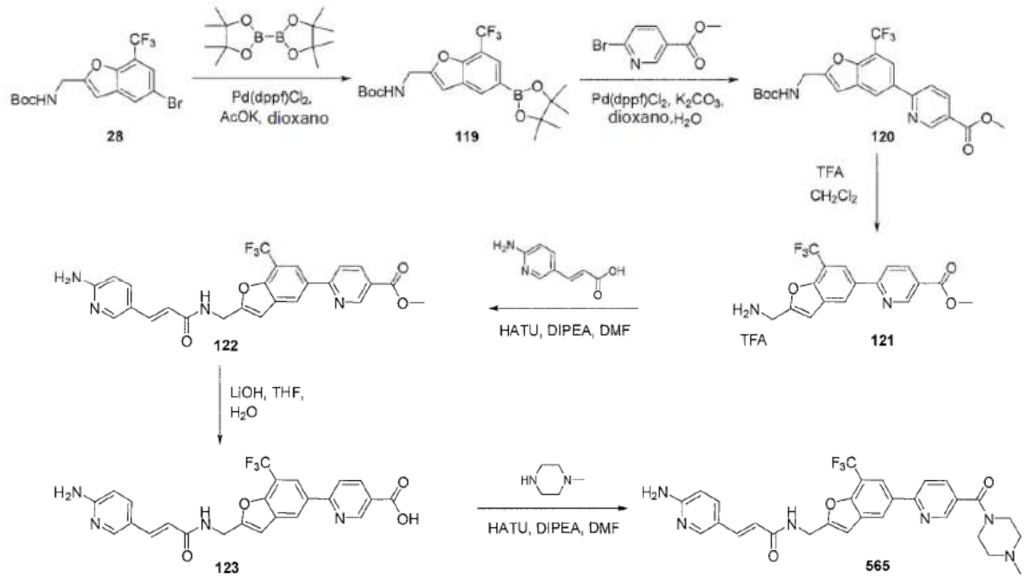
[00528] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-fluoro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (563): se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-fluoro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (563) utilizando el Procedimiento General 1. Rendimiento (23%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.06 (s, 2H), 7.85-7.69 (m, 4H), 7.49 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.86-3.75 (m, 4H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.47-3.40 (m, 2H). LCMS: *m/z* 569.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.66 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(piperazina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (564).



Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(piperazina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (564): se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(piperazina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (564) utilizando Procedimiento General 4. Rendimiento (9%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02-7.94 (m, 2H), 7.72-7.61 (m, 4H), 7.47-7.35 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.44-3.32 (m, 2H), 2.87-2.64 (m, 4H). LCMS: *m/z* 550.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.51 min. 4.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (565).



[00529] Síntesis de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (119): se agregaron (5-bromo-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (28) (140 g, 356 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (100 g, 392 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (30 g, 36 mmol), y acetato de potasio (70 g, 712 mmol) en 1.5 L de dioxano y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 100 ℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 5-20%/éter de petróleo) para proporcionar 143 g de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (119) como un sólido amarillo (90% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.42 (d, J = 5 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.30 (s, 12H). LCMS: *m/z* 464.1 $[M+Na]^+$, t_R = 2.05 min.

[00530] Síntesis de 6-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)nicotinato de metilo (120): se agitó a 85 ℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h una mezcla de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (119) (2.4 g, 5.52 mmol), metil 6-bromonicotinato (1 g, 4.6 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (337 mg, 0.46 mmol) y K_2CO_3 (1.26 g, 9.2 mmol) en 20 mL de dioxano y 4 mL de H_2O. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 40%/éter de petróleo) para proporcionar 2 g de 6-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)nicotinato de metilo (120) como un sólido amarillo. Rendimiento (96%). LCMS: *m/z* 451.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.88 min.

[00531] Síntesis de 6-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)nicotinato de metilo (121): se disolvió 6-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)nicotinato de metilo (120) (2 g, 4.4 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL). TFA (6 mL) se agregó a 0 ℃. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el 6-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)nicotinato de metilo en bruto (121), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Rendimiento (100%). LCMS: *m/z* 351.0 $[M+H]^+$; t_R = 0.89 min.

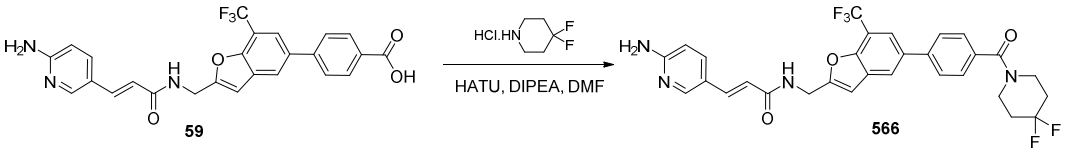
[00532] Síntesis de (*E*)-metil 6-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)nicotinato (122): el 6-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)nicotinato de metilo en bruto (121) (mezcla en bruto de la etapa previa, 4.4 mmol) se disolvió en DMF (8 mL) y se agregó a 0 ℃ ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (722 mg, 4.4 mmol). Se agregó por goteo HATU (2.5 g, 6.6 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 ℃

seguido de DIPEA (1.13 g, 8.8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC prep. sin procesamiento para proporcionar 800 mg de 6-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)nicotinato de (*E*)-metilo (122), Rendimiento (36%). LCMS: *m/z* 497.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.38 min.

[00533] Síntesis de ácido (*E*)-6-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il) nicotínico (123): se disolvió 6-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)nicotinato de (*E*)-metilo (122) (800 mg, 1.6 mmol) en THF (10 mL). Se agregaron LiOH (98 mg, 2.4 mmol) y agua (2 mL) a esta mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h, se agregó una solución de HCl 1N y se ajustó hasta un pH de ~ 6. Se recogieron 700 mg de ácido (*E*)-6-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)nicotínico (123) por filtración y se secó al vacío. Rendimiento (90%). LCMS: *m/z* 483.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.34 min.

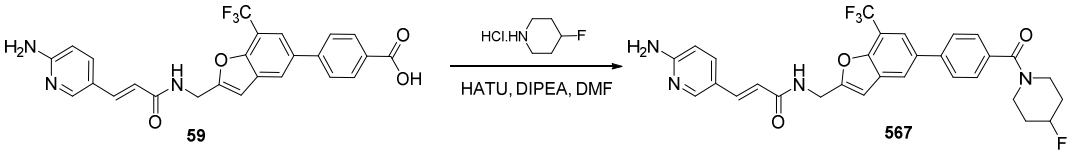
[00534] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (565): se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (565) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. (10 mg; Rendimiento: 14%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74-8.73 (m, 1H), 8.49 (d, J = 1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07-8.06 (m, 2H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.49 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.60 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.56-2.49 (m, 4H), 2.35 (s, 3H). LCMS: *m/z* 565.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.53 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (566).



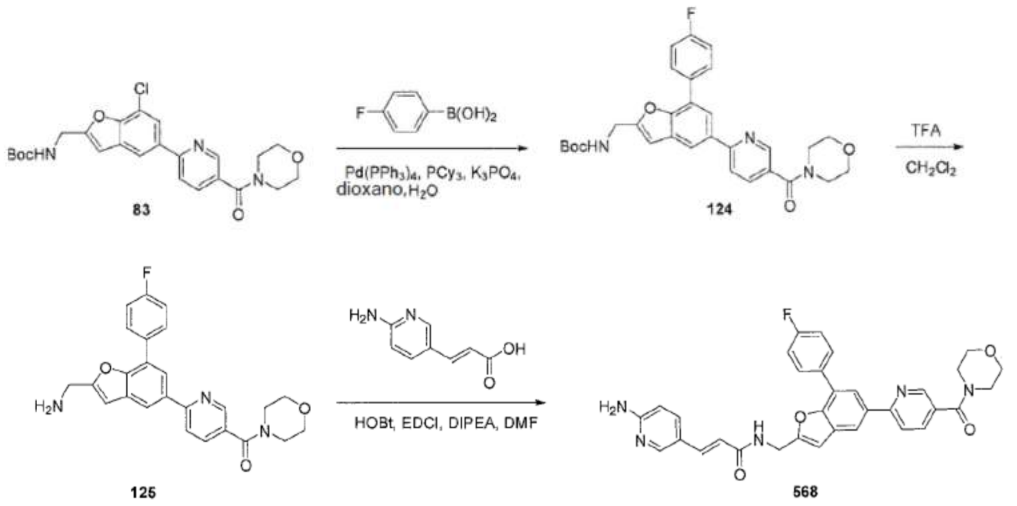
[00535] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (566) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (77%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24-8.18 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76-7.47 (m, 7H), 6.80 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.34-6.20 (m, 2H), 4.77 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.98-3.49 (m, 4H), 2.15-1.92 (m, 4H). LCMS: *m/z* 585.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.81 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4-fluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (567).



[00536] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4-fluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (567) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (55%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 8.66 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 3H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.49-6.41 (m, 4H), 5.00-4.85 (m, 1H), 4.02 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.68-3.47 (m, 4H), 1.96-1.75 (m, 4H). LCMS: *m/z* 567.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.70 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-fluorofenil)-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (568).



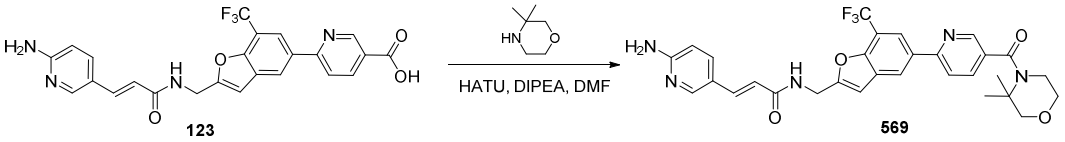
[00537] Síntesis de (7-(4-fluorofenil)-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (124): se agregaron (7-cloro-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (83) (140 mg, 0.3 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (125 mg, 0.9 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (35 mg, 0.03 mmol), triciclohexilfosfina (17 mg, 0.06 mmol) y K_3PO_4 (201 mg, 0.9 mmol) a 10 mL de dioxano y 1 mL de agua. La mezcla de reacción se desgasificó y se calentó a 130 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 5 mL de agua, se extrajo con EtOAc (10 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 50%/éter de petróleo) para proporcionar (7-(4-fluorofenil)-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (124) como un sólido blanco (100 mg, 63% de rendimiento). LCMS: *m/z* 532.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.78 min.

[00538] Síntesis de (6-(2-(aminometil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(morfolino)metanona (125): se disolvió (7-(4-fluorofenil)-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-

il)metilcarbamato de *terc*-butilo (124) (110 mg, 0.21 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). TFA (1 mL) se agregó por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar (6-(2-(aminometil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(morfolino)metanona (125), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (80 mg, 89% de rendimiento). LCMS: *m/z* 432.1 $[M+H]^+$; t_R = 0.87 min.

[00539] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-fluorofenil)-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (568): se agregaron (6-(2-(aminometil)-7-(4-fluorofenil) benzofuran-5-il)piridin-3-il)(morfolino)metanona (125) (80 mg, 0.2 mmol), ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (35 mg, 0.2 mmol), hidrato de HOBt (40 mg, 0.3 mmol), EDCI (55 mg, 0.3 mmol) y DIPEA (74 mg, 0.6 mmol) en DMF (6 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-fluorofenil)-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (568) (36 mg, 34% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26-7.94 (m, 9H), 7.50-7.36 (m, 3H), 7.01-6.91 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 3.94-3.42 (m, 8H). LCMS: *m/z* 578.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.32 min.

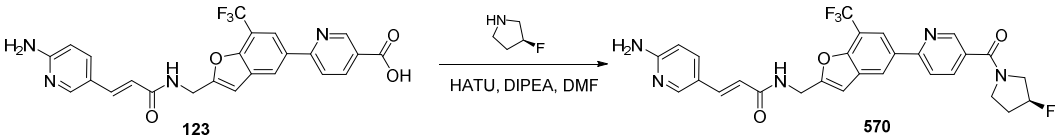
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3,3-dimetilmorfolina-4-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (569).



123 569

[00540] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3,3-dimetilmorfolina-4-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (569) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (49%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73-8.66 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.48-6.41 (m, 4H), 4.62 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.71-3.69 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 1.44 (s, 6H). LCMS: *m/z* 580.0 $[M+H]^+$; t_R = 1.37 min.

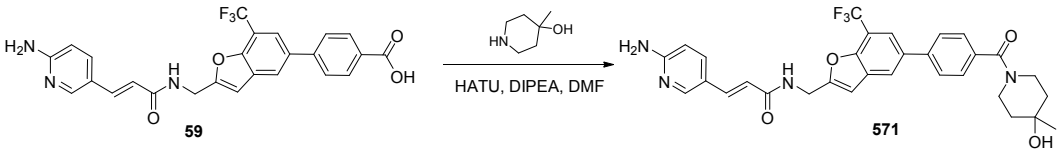
Síntesis de (*S*,*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (570).



123 570

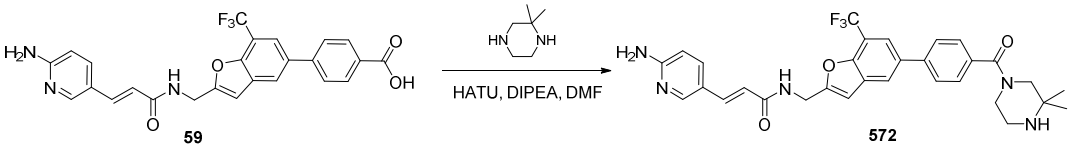
[00541] Se sintetizó (*S*,*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (570) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (22%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89-8.85 (m, 1H), 8.70-8.65 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.22-8.08 (m, 3H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.49-6.41 (m, 4H), 5.48-5.29 (m, 1H), 4.62 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.80-3.60 (m, 4H), 2.19-2.17 (m, 2H). LCMS: *m/z* 554.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.31 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (571).



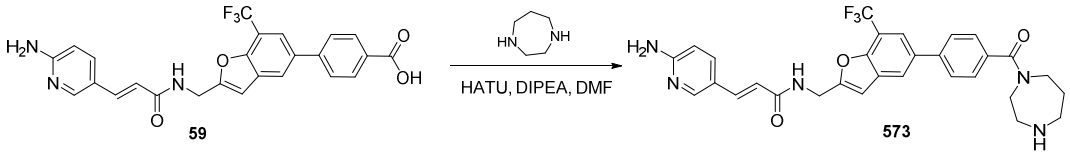
[00542] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (571) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (45%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98-7.94 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 4H), 7.43-7.36 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.49 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.67-4.51 (m, 2H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.43-3.21 (m, 3H), 1.60-1.47 (m, 4H), 1.17 (s, 3H). LCMS: *m/z* 579.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.69 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3,3-dimetilpiperazina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (572).



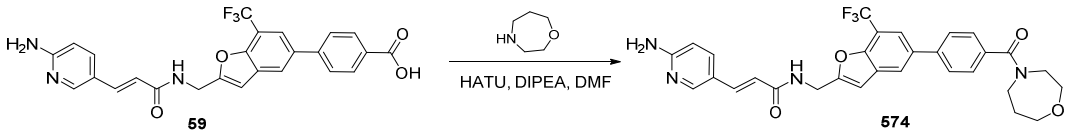
[00543] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3,3-dimetilpiperazina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (572) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (52%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.80-7.74 (m, 4H), 7.54-7.48 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.61 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.72-4.64 (m, 4H), 3.74-3.45 (m, 2H), 2.85-2.76 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.06 (s, 3H). LCMS: *m/z* 578.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.63 min.

Síntesis de (*E*)-*N*-((5-(4-(1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamina (573).



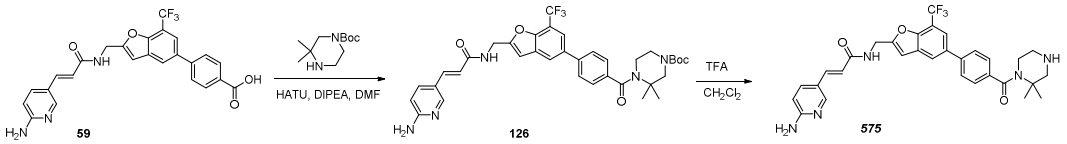
[00544] Se sintetizó (*E*)-*N*-((5-(4-(1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamina (573) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (24%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12-8.04 (m, 2H), 7.84-7.74 (m, 4H), 7.61-7.46 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.13-2.87 (m, 4H), 2.00-1.78 (m, 2H). LCMS: *m/z* 564.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.19 min.

Síntesis de (*E*)-*N*-((5-(4-(1,4-oxazepano-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamina (574).



[00545] Se sintetizó (*E*)-*N*-((5-(4-(1,4-oxazepano-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamina (574) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (51%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 8.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.86-7.81 (m, 3H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.50-6.41 (m, 4H), 4.61 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 3.75-3.59 (m, 8H), 1.91-1.73 (m, 2H). LCMS: *m/z* 565.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.62 min.

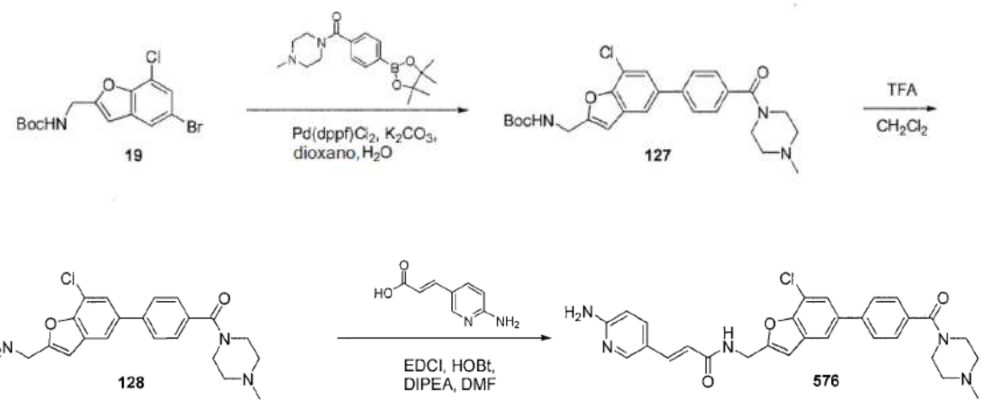
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(2,2-dimetilpiperazina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (575).



[00546] Síntesis de 4-(4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)benzoil)-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (126): se sintetizó 4-(4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)benzoil)-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (E)-*terc*-butilo (126) utilizando el Procedimiento General 4. Rendimiento (35%). LCMS: *m/z* 678.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.86 min.

[00547] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(2,2-dimetilpiperazina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (575): se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(2,2-dimetilpiperazina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (575) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 3. Rendimiento (14%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.26-8.08 (m, 3H), 7.86-7.92 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.55-6.31 (m, 5H), 5.80 (d, J = 13 Hz, 1H), 4.62-4.56 (m, 2H), 3.20-3.17 (m, 4H), 2.76-2.74 (m, 2H), 2.62 (s, 2H), 1.44 (s, 6H). LCMS: *m/z* 578.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.59 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (576).

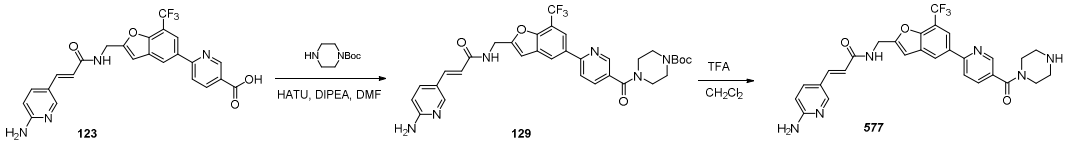


[00548] Síntesis de (7-cloro-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (127): (7-cloro-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (127) se sintetizó utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 2. Rendimiento (87%). LCMS: *m/z* 484.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.39 min.

[00549] Síntesis de (4-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (128): se sintetizó (4-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (128) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 3. Rendimiento (100%). LCMS: *m/z* 385.2 $[M+H]^+$; t_R = 1. 54 min.

[00550] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (576): se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (576) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 1. Rendimiento (100%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.08-7.61 (m, 6H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.49-6.41 (m, 4H), 4.61-4.59 (m, 2H), 3.78-3.54 (m, 4H), 2.34-2.33 (m, 4H), 2.20 (s, 3H). LCMS: *m/z* 530.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.54 min.

Síntesis de (*S*,*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (577).

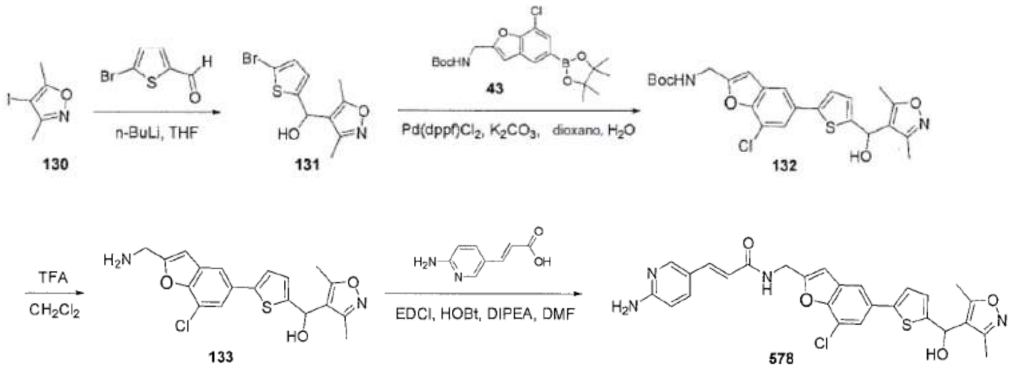


123 129 577

[00551] Síntesis de 4-(6-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)nicotinoil)piperazina-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (129): se sintetizó 4-(6-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)nicotinoil)piperazina-1-carboxilato de (E)-*terc*-butilo (136) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. (52% de rendimiento). LCMS: *m/z* 651.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.73 min.

[00552] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(piperazina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (577): se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(piperazina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (577) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 3. Rendimiento (50%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10-7.93 (m, 4H), 7.50 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 6.66-6.51 (m, 1H), 6.47-6.37 (m, 1H), 4.73-4.67 (m, 2H), 3.79-3.50 (m, 4H), 2.94-2.86 (m, 4H). LCMS: *m/z* 551.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.45 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)(hidroxi)metil)tiofen-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (578).



[00553] Síntesis de (5-bromotiofen-2-il)(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metanol (131): se disolvió 4-yodo-3,5-dimetilisoxazol (130) (3.35 g, 15 mmol) en 45 mL de THF. La mezcla se desgasificó y se enfrió a -78 ℃. Se agregó lentamente *n*-BuLi (6.6 mL, 16.5 mmol, 2.5 N en hexanos). Después de agitarse durante 1 h a -78 ℃, se agregó 5-bromotiofeno-2-carbaldehído (3.15 g, 16.5 mmol). La mezcla se agitó a -78 ℃ durante adicional 1 h, y posteriormente se dejó calentar up a 0 ℃ lentamente. Se agregó 10 mL de solución acuosa de NH_4Cl para inactivar la reacción y la mezcla se extrajo con EtOAc (35 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 10%-20%/éter de petróleo) para proporcionar 455 mg de (5-bromotiofen-2-il)(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metanol (131) como un aceite amarillo (Rendimiento: 8%). LCMS: *m/z* 290.0 $[M+H]^+$; t_R = 1.66 min.

[00554] Síntesis de (7-cloro-5-(5-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)(hidroxi)metil)tiofen-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (132): se disolvió (5-bromotiofen-2-il)(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metanol (131) (160 mg, 0.55 mmol) y (7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (203 mg, 0.5 mmol) en dioxano (6 mL) y se desgasificó. Se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (40 mg, 0.05 mmol), K_2CO_3 (138 mg, 1 mmol) y 0.6 mL de agua. La mezcla de reacción se calentó a 100 ℃ durante 2 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con

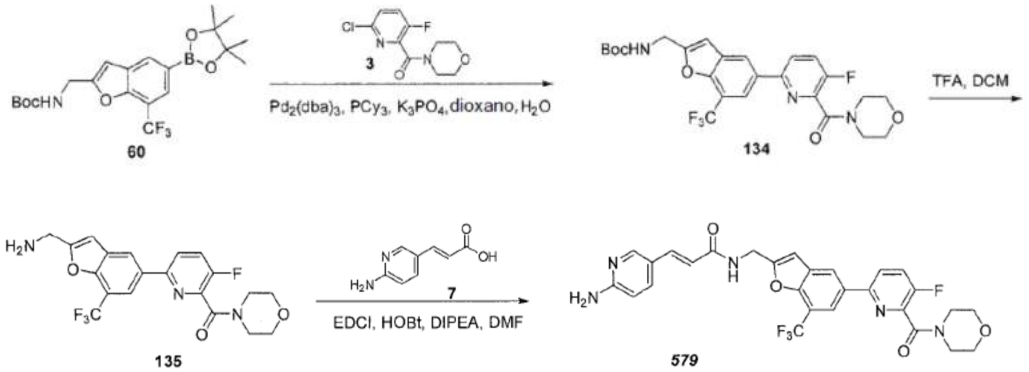
acetato de etilo (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía (20-30% de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar (7-cloro-5-(5-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)(hidroxi)metil)tiofen-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (132) (160 mg, 66% de rendimiento) como un sólido amarillento. LCMS: m/z 489.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.85 min.

[00555] Síntesis de (5-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)tiofen-2-il)(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metanol (133): se disolvió (7-cloro-5-(5-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)(hidroxi)metil)tiofen-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (132) (80 mg, 0.16 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL). Se agregó TFA (1 mL) a 0 °C (baño de hielo). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el (5-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)tiofen-2-il)(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metanol en bruto (133), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (80 mg, Rendimiento: 100%). LCMS: *m/z* 371.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.38 min.

[00556] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)(hidroxi)metil)tiofen-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (578): se disolvió (5-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)tiofen-2-il)(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metanol (133) (80 mg, 0.16 mmol) en DMF (3 mL) y se agregó ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (32 mg, 0.19 mmol) a 0 °C. Se agregaron por goteo EDCI (37 mg, 0.19 mmol) y HOBt (26 mg, 0.19 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (41 mg, 0.32 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)(hidroxi)metil)tiofen-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (578) (6 mg, 7% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.78-7.72

(m, 2H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). LCMS: *m/z* 535.0[M+H]$^+$, t_R = 1.64 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-fluoro-6-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (579).



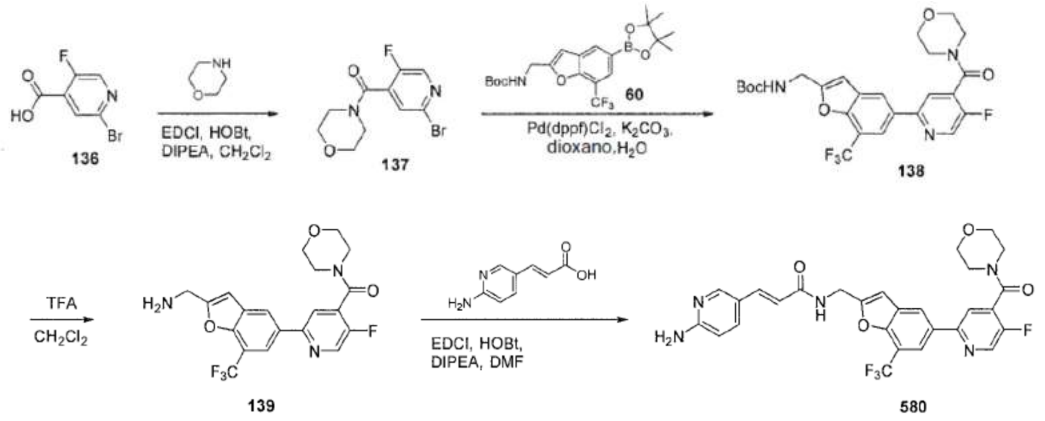
[00557] Síntesis de (5-(5-fluoro-6-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (134): se sintetizó (5-(5-fluoro-6-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato (134) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 2. Rendimiento: 68%. LCMS: *m/z* 524.2 [M+H]$^+$; t_R = 1.78 min.

[00558] Síntesis de (6-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)-3-fluoropiridin-2-il)(morfolino)metanona (135): se sintetizó (6-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)-3-fluoropiridin-2-il)(morfolino)metanona (135) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 3. Rendimiento: 75%. LCMS: *m/z* 424.0 [M+H]$^+$; t_R = 1.22 min.

[00559] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-fluoro-6-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (579): se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-

fluoro-6-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (579) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 1. Rendimiento: 38%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.34-7.98 (m, 7H), 7.44 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.94 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.75-3.56 (m, 8H). LCMS: m/z 570.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.32 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-fluoro-4-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (580).



[00560] Síntesis de (2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)(morfolino)metanona (137): se disolvió ácido 2-bromo-5-fluoroisonicotínico (136) (1.0 g, 4.6 mmol) en DCM (20 mL) y se agregó morfolina (0.4 g, 4.6 mmol) a 0 °C. Se agregaron por goteo EDCI (1.3 g, 6.8 mmol) e hidrato de HOBt (0.9 g, 6.8 mmol) a esta mezcla de reacción seguido de DIPEA (1.2 g, 9.0 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 4 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (10 mL), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 15%/éter de petróleo) para proporcionar 1.2 g de (2-bromo-

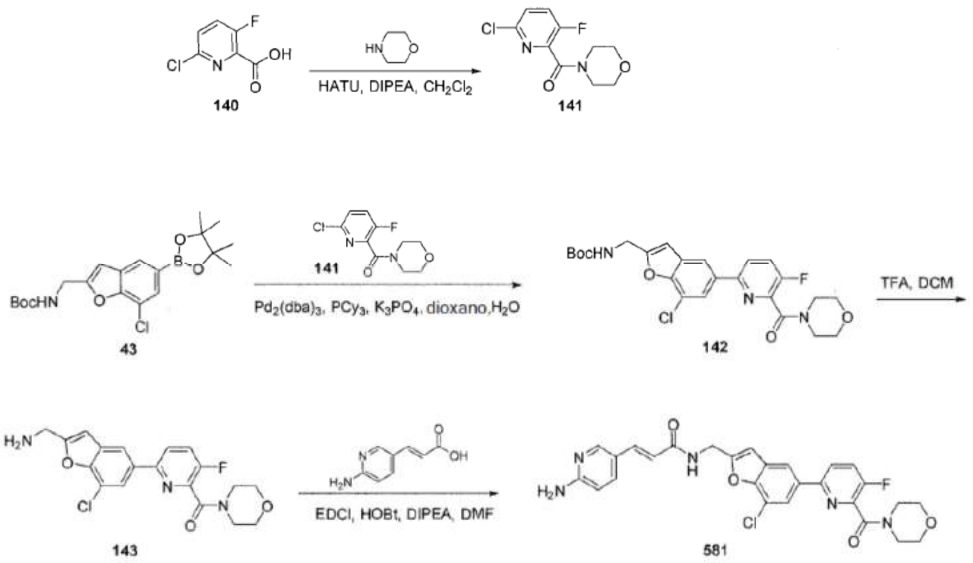
5-fluoropiridin-4-il)(morfolino)metanona (137), Rendimiento (90%). LCMS: *m/z* 289.0 $[M+H]^+$, t_R = 1.50 min

[00561] Síntesis de (5-(5-fluoro-4-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (138): una mezcla de (2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)(morfolino)metanona (137) (100 mg, 0.34 mmol), (7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (60) (150 mg, 0.34 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (25 mg, 0.034 mmol) y K_2CO_3 (94 mg, 0.68 mmol) en 5 mL de dioxano y 1 mL de H_2O se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 85 ℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante TLC-prep (EtOAc 30%/éter de petróleo) para proporcionar 124 mg de (5-(5-fluoro-4-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (138) como un sólido blanco. Rendimiento (70%). LCMS: *m/z* 524.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.89 min.

[00562] Síntesis de (2-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)-5-fluoropiridin-4-il)(morfolino)metanona (139): se disolvió (5-(5-fluoro-4-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (138) (90 mg, 0.17 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). Se agregó TFA (1 mL) a 0 ℃ (baño de hielo). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar 75 mg de (2-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)-5-fluoropiridin-4-il)(morfolino)metanona en bruto (139), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Rendimiento (100%). LCMS: *m/z* 424.0 $[M+H]^+$; t_R = 1.63 min.

[00563] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-fluoro-4-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (580): se disolvió (2-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)-5-fluoropiridin-4-il)(morfolino)metanona (139) (75 mg, 0.17 mmol) en DMF (5mL) y se agregó ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (31 mg, 0.19 mmol) a 0 °C (baño de hielo). Se agregaron EDCI (54 mg, 0.28 mmol) e hidrato de HOBt (38 mg, 0.28 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (49 mg, 0.38 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 4 h. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC prep. sin procesamiento para proporcionar 23 mg de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-fluoro-4-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (580), Rendimiento (20%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.64 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.50 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.75-3.66 (m, 4H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 2H). LCMS: *m/z* 570.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.63 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-fluoro-6-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (581).



[00564] Síntesis de (6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)(morfolino)metanona (141): se disolvió ácido 6-cloro-3-fluoropicolínico (140) (700 mg, 4.0 mmol) en DCM (20 mL). Se agregaron Morfolina (348 mg, 4.0 mmol), HATU (1.5 g, 4.0 mmol) y DIPEA (774 mg, 6.0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (20 mL), salmuera, se secó sobre anhidro Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 694 mg de (6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)(morfolino)metanona (141) como un sólido blanco, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento (60%). LCMS: *m/z* 245.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.56 min.

[00565] Síntesis de (7-cloro-5-(5-fluoro-6-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (142): una mezcla de (7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (43) (322 mg, 0.79 mmol), (6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)(morfolino)metanona (141) (193 mg, 0.79 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (56 mg, 0.08 mmol), PCy_3 (45 mg, 0.16 mmol) y K_3PO_4 (335 mg, 1.58 mmol) en 8 mL de dioxano y 2 mL de H_2O se desgasificó. La mezcla de reacción

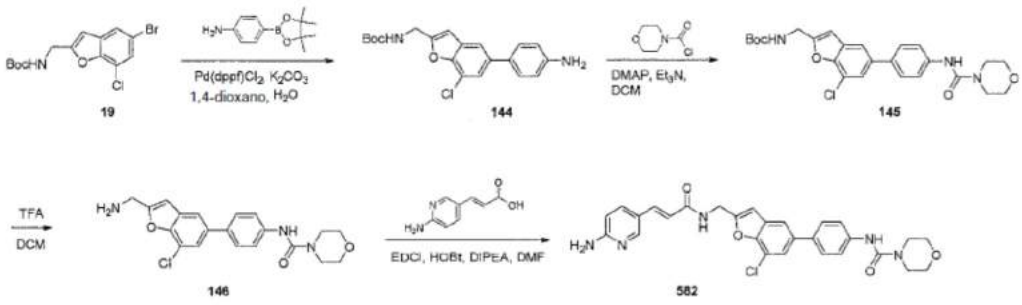
se calentó a 100 ˚C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 25%/éter de petróleo) para proporcionar 160 mg de (7-cloro-5-(5-fluoro-6-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (142) como un aceite. Rendimiento (70%). LCMS: *m/z* 490.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.85 min.

[00566] Síntesis de (6-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)-3-fluoropiridin-2-il)(morfolino)metanona (143): se disolvió (7-cloro-5-(5-fluoro-6-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (142) (160 mg, 0.33 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). Se agregó TFA (0.5 mL) a 0 ℃ (baño de hielo). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar (6-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)-3-fluoropiridin-2-il)(morfolino)metanona en bruto (143), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Rendimiento (130 mg, 100%). LCMS: m/z 390.0 $[M+H]^+$; t_R = 1.29 min.

[00567] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-fluoro-6-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (581): se disolvió (6-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)-3-fluoropiridin-2-il)(morfolino)metanona (143) (370 mg, 0.95 mmol) en DMF (8 mL) y se agregó ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (7; 156 mg, 0.95 mmol) a 0 ℃ (baño de hielo). Se agregaron EDCI (274 mg, 1.42 mmol) e hidrato de HOBt (192 mg, 1.42 mmol) a esta mezcla de reacción seguido de DIPEA (245 mg, 1.9 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó

mediante pre-HPLC para proporcionar 33 mg de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-fluoro-6-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (581) como un sólido blanco. Rendimiento (83%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.31-7.94 (m, 8H), 7.43 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.93 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.71 (s, 4H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.35-3.32 (m, 2H). LCMS: m/z 536.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.21 min.

Síntesis de (*E*)-*N*-(4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)fenil)morfolina-4-carboxamida (582).



[00568] Síntesis de (5-(4-aminofenil)-7-clorobenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (144): una mezcla de (5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (19) (360 mg, 1 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenamina (219 mg, 1 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (82 mg, 0.1 mmol) y K_2CO_3 (276 mg, 2 mmol) en 10 mL de dioxano y 1 mL de H_2O se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 100 ℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua helada (10 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 25%/éter de petróleo) para proporcionar 300 mg de (5-(4-

aminofenil)-7-clorobenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (144) como un sólido amarillo. Rendimiento: (81%). LCMS: *m/z* 373.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.66 min.

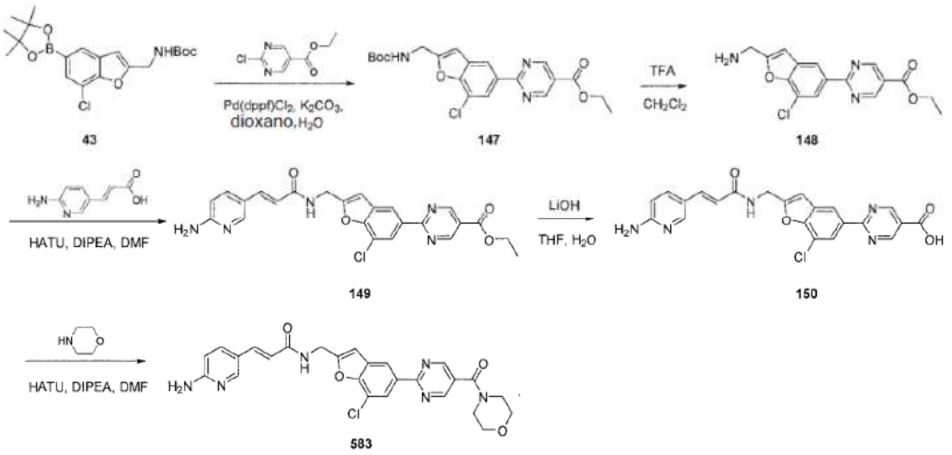
[00569] Síntesis de (7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carboxamido)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (145): una mezcla de (5-(4-aminofenil)-7-clorobenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (144) (300 mg, 0.8 mmol) se disolvió en 15 mL de CH_2Cl_2. Se agregaron cloruro de morfolina-4-carbonilo (120 mg, 0.8 mmol), DMAP (98 mg, 0.8 mmol) y Et_3N (162 mg, 1.6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 48 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con H_2O (15 mL), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 50% / éter de petróleo) para proporcionar 280 mg de (7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carboxamido)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (145) como un sólido amarillo. Rendimiento: (72%). LCMS: *m/z* 486.2 $[M+H]^+$, t_R = 2.30 min.

[00570] Síntesis de *N*-(4-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)fenil)morfolina-4-carboxamida (146): se disolvió (7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carboxamido)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (145) (280 mg, 0.58 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). Se agregó TFA (1 mL) a 0 °C (baño de hielo). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar 230 mg de la *N*-(4-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)fenil)morfolina-4-carboxamida en bruto (146), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Rendimiento: (100%). LCMS: *m/z* 386.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.22 min.

[00571] Síntesis de (*E*)-*N*-(4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)fenil)morfolina-4-carboxamida (582): se disolvió *N*-(4-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)fenil)morfolina-4-carboxamida (146) (220 mg, 0.57 mmol) en DMF (8 mL) y (*E*)-3-(6-aminopiridin-

3-il)acrílico ácido (94 mg, 0.57 mmol) se agregó a 0 °C (baño de hielo). Se agregaron EDCI (163 mg, 0.85 mmol) e hidrato de HOBt (115 mg, 0.85 mmol) a esta mezcla de reacción seguido de DIPEA (147 mg, 1.14 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 53 mg de (*E*)-*N*-(4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)fenil)morfolina-4-carboxamida (582) como un sólido blanco. Rendimiento: (17%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.35-8.06 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 7.67-7.56 (m, 5H), 7.44 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.61 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.67-3.58 (m, 4H), 3.48-3.41 (m, 4H). LCMS: *m/z* 532.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.23 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(morfolina-4-carbonil)pirimidin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (583).



[00572] Síntesis de 2-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxilato de etilo (147): se agregaron

(7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (43) (1.2 g, 2.9 mmol), 2-cloropirimidina-5-carboxilato de etilo (460 mg, 2.5 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (190 mg, 0.25 mmol) y K_2CO_3 (680 mg, 4.9 mmol) en una mezcla de dioxano (10 mL) y H_2O (1 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 90 ℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua helada (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 20%/éter de petróleo) para proporcionar 370 mg de 2-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxilato de etilo (147) como un sólido blanco. Rendimiento (35%). LCMS: *m/z* 432.1 $[M+H]^+$, t_R = 2.02 min.

[00573] Síntesis de 2-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxilato de etilo (148): 2-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxilato de etilo (147) (370 mg, 0.86 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (5 mL). Se agregó TFA (0.5 mL) a 0 ℃ (baño de hielo). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el 2-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxilato de etilo en bruto (148), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Rendimiento (290 mg, 100%). LCMS: *m/z* 332.0 $[M+H]^+$; t_R = 1.98 min.

[00574] Síntesis de 2-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxilato de (*E*)-etilo (149): se disolvió 2-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxilato de etilo (148) (150 mg, 0.34 mmol) en DMF (5 mL) y se agregó ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (55 mg, 0.34 mmol) a 0 ℃ (baño de

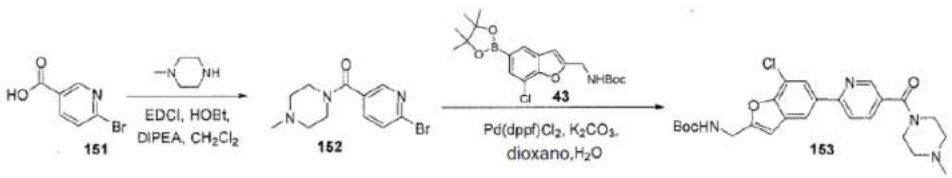
hielo), se agregó HATU (155 mg, 0.41 mmol) seguido de DIPEA (87 mg, 0.68 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 50%/éter de petróleo) para proporcionar 120 mg de 2-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxilato de (*E*)-etilo (149), Rendimiento (75%). LCMS: *m/z* 478.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.92 min.

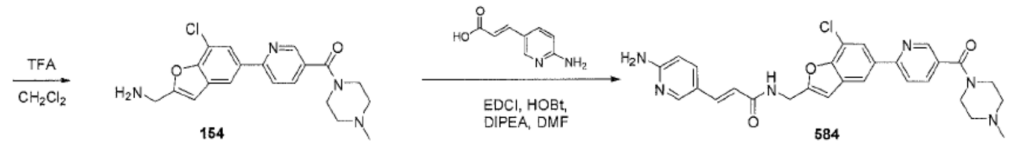
[00575] Síntesis de ácido (*E*)-2-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxílico (150): se disolvió 2-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxilato de (*E*)-etilo (149) (120 mg, 0.25 mmol) en THF (4 mL). Se agregaron LiOH (32 mg, 0.75 mmol) y agua (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C (baño de hielo), se agregó solución acuosa de HCl 2N y se ajustó hasta un pH de = 6. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 100 mg de ácido (*E*)-2-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxílico (150), Rendimiento (89%). LCMS: *m/z* 450.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.28 min.

[00576] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(morfolina-4-carbonil)pirimidin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (583): se disolvió ácido (*E*)-2-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)pirimidina-5- carboxílico (150) (50 mg, 0.11 mmol) en DMF (3 mL). Se agregaron morfolina (10 mg, 0.11 mmol), HATU (84 mg, 0.22 mmol) y DIPEA (28 mg, 0.22 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción

se agitó a temperatura ambiente durante 2 h adicionales. Se agregaron 15 mL de EtOAc y 10 mL de H_2O. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL X 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante HPLC prep. para proporcionar 15 mg de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(morfolina-4-carbonil)pirimidin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (583), Rendimiento (26%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02-8.97 (m, 2H), 8.65 (t, J = 4 Hz, 2H), 8.39 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.50-6.39 (m, 4H), 4.61 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.73-3.43 (m, 8H). LCMS: *m/z* 519.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.62 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (584).





[00577] Síntesis de ácido (6-bromopiridin-3-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (152): se disolvió ácido 6-bromonicotínico (151) (500 mg, 2.5 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) y 1-metilpiperazina (274 mg, 2.7 mmol) se agregó a 0 °C. Se agregaron por goteo EDCI (573 mg, 3 mmol) y HOBt (402 mg, 3 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (642 mg, 5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua (20 mL) y se

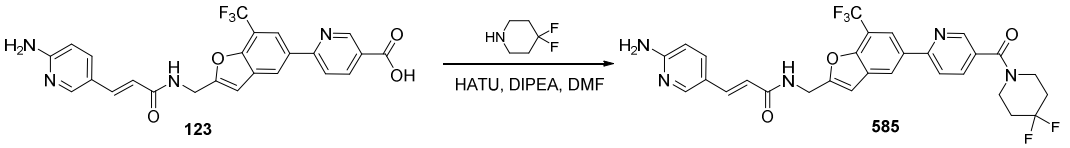
extrajo con CH_2Cl_2 (30 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (6-bromopiridin-3-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (152), Rendimiento (400 mg, 52%). LCMS: *m/z* 285.1 M+H]$^+$; t_R = 1. 35 min.

[00578] Síntesis de (7-cloro-5-(5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (153): se sintetizó (7-cloro-5-(5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (153) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 2. Rendimiento (47%). LCMS: *m/z* 485.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.26 min.

[00579] Síntesis de (6-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)piridin-3-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (154): se sintetizó (6-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)piridin-3-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (154) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 3. Rendimiento (100%). LCMS: *m/z* 385.1 $[M+H]^+$; t_R = 1. 45 min.

[00580] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (584): se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (584) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 1. Rendimiento (52%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72-8.64 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.19-8.07 (m, 3H), 7.97-7.90 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.51-6.39 (m, 4H), 4.60 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.64 (s, 4H), 2.41-2.29 (m, 4H), 2.20 (s, 3H). LCMS: *m/z* 531.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.05 min

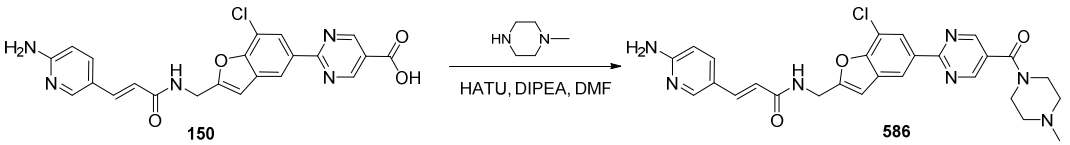
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (585).



123 585

[00581] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (585) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (28%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) *δ* 8.78 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10-8.00 (m, 3H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.91-3.65 (m, 4H), 2.17-2.03 (m, 4H). LCMS: *m/z* 586.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.81 min.

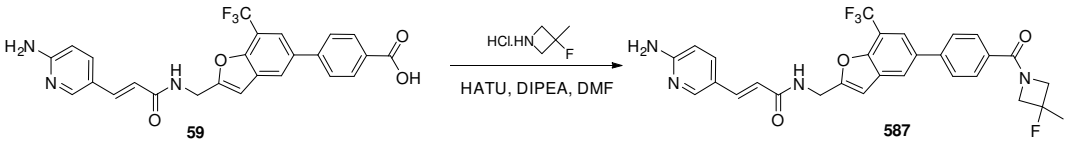
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(piperazina-1-carbonil)pirimidin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (586).



150 586

[00582] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(piperazina-1-carbonil)pirimidin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (586) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento: 17%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 2H), 8.66 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.52-6.38 (m, 4H), 4.61 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 2H), 2.42-2.29 (m, 4H), 2.21 (s, 3H). LCMS: *m/z* 532.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.61 min.

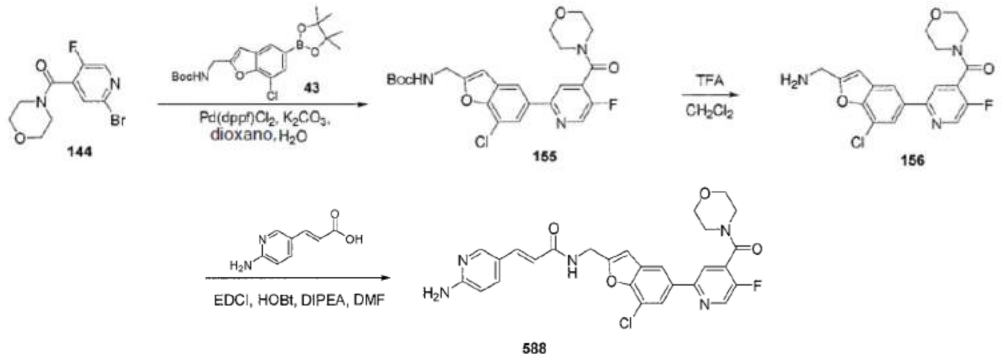
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3-fluoro-3-metilazetidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (587).



59 587

[00583] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3-fluoro-3-metilazetidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (587) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (18%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91-7.75 (m, 5H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.51-6.39 (m, 4H), 4.62 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.57-4.07 (m, 4H), 1.61 (d, J = 22 Hz, 3H). LCMS: m/z 553.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.39 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-fluoro-4-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (588).



144 155 156 588

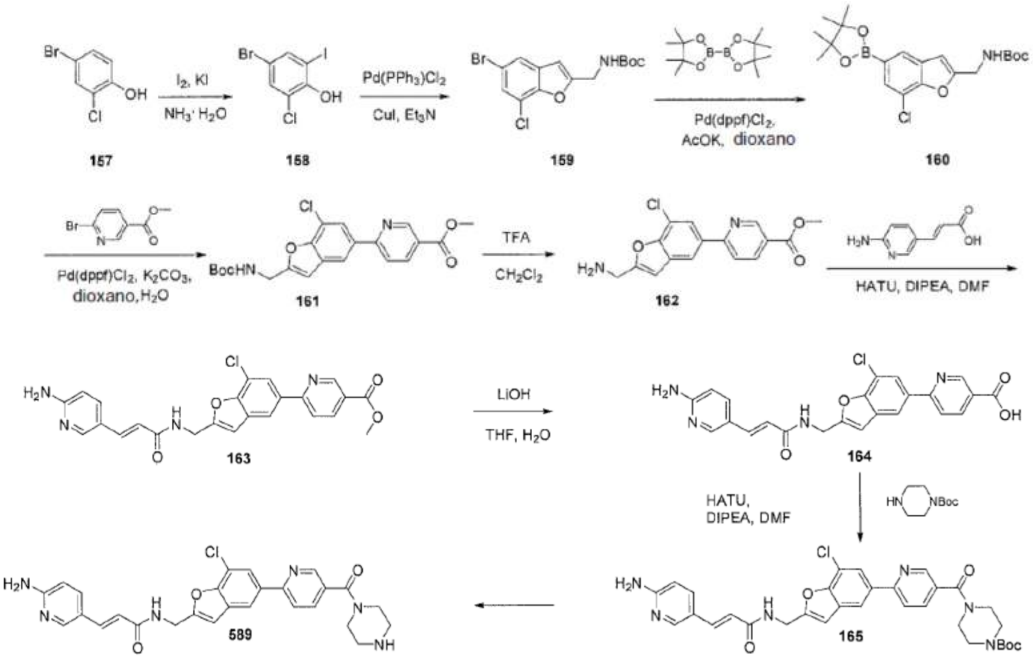
[00584] Síntesis de (7-cloro-5-(5-fluoro-4-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (155): (7-cloro-5-(5-fluoro-4-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (155) se sintetizó utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 2. Rendimiento: 44%. LCMS: m/z 490.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.85 min.

[00585] Síntesis de (2-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)-5-fluoropiridin-4-il)(morfolino)metanona (156): se sintetizó (2-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)-5-fluoropiridin-4-il)(morfolino)metanona

(156) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 3. Rendimiento: 100%. LCMS: *m/z* 390.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.30 min.

[00586] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-fluoro-4-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (588): se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-fluoro-4-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (588) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 1. Rendimiento: 23%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.37-8.06 (m, 7H), 7.44 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.78-3.48 (m, 8H). LCMS: *m/z* 536.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.28 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(piperazina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (589).



[00587] Síntesis de 4-bromo-2-cloro-6-yodofenol (158): se sintetizó 4-bromo-2-cloro-6-yodofenol (158) utilizando los reactivos indicados y un procedimiento similar al Intermediario (18), Rendimiento (63%).

[00588] Síntesis de (5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (159): se sintetizó (5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (159) utilizando procedimiento similar al Intermediario (19), Rendimiento (75%). LCMS: *m/z* 306.0 $[M-55]^+$; t_R = 2.07 min.

[00589] Síntesis de (7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (160): se sintetizó (7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (160) utilizando los reactivos indicados y un procedimiento similar al Intermediario (20), Rendimiento (92%). LCMS: *m/z* 352.1 $[M-55]^+$; t_R = 2.15 min.

[00590] Síntesis de 6-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)nicotinato de metilo (161): se sintetizó 6-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)nicotinato de metilo (161) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 2. Rendimiento (96%). LCMS: *m/z* 417.1 $[M+H]^+$; t_R = 2.16 min.

[00591] Síntesis de 6-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)nicotinato de metilo (162): se sintetizó 6-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)nicotinato de metilo (162) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 3. Rendimiento (100%). LCMS: *m/z* 317.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.83 min.

[00592] Síntesis de 6-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)nicotinato de (*E*)-metilo (163): se sintetizó 6-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)nicotinato de (*E*)-metilo (163) utilizando los reactivos indicados de

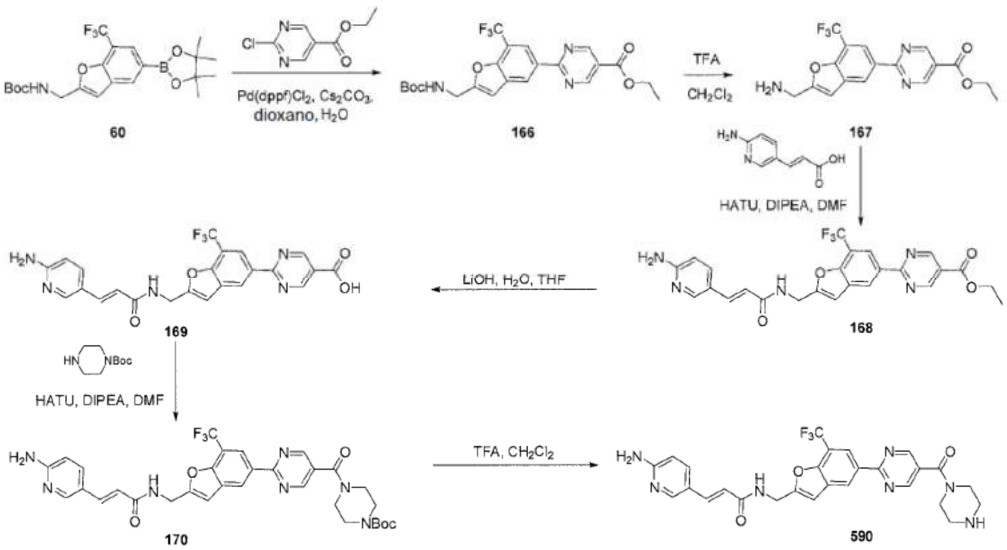
conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (89%). LCMS: *m/z* 463.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.81 min.

[00593] Síntesis de ácido (*E*)-6-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)nicotínico (164): se sintetizó ácido (*E*)-6-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il) nicotínico (164) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el procedimiento similar al Intermediario (55), Rendimiento (78%). LCMS: *m/z* 449.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.25 min.

[00594] Síntesis de 4-(6-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)nicotinoil)piperazina-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (165): se sintetizó 4-(6-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)nicotinoil)piperazina-1-carboxilato de (E)-*terc*-butilo (165) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (37%). LCMS: *m/z* 617.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.70 min

[00595] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(piperazina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (589): se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(piperazina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (589) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 3. Rendimiento (61%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68-8.62 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.17-8.08 (m, 4H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.35 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.49-6.40 (m, 4H), 4.60 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.58-3.56 (m, 2H), 2.76-2.65 (m, 6H). LCMS: *m/z* 517.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.50 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(piperazina-1-carbonil)pirimidin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (590).



[00596] Síntesis de 2-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxilato de etilo (166): se agregaron (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (60) (3.0 g, 6.8 mmol), 2-cloropirimidina-5-carboxilato de etilo (1.5 g, 38.2 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (450 mg, 0.6 mmol) y Cs_2CO_3 (4.4 g, 13.6 mmol) en una mezcla de dioxano (50 mL) y H_2O (5 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 90 ℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua helada (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 20%/éter de petróleo) para proporcionar 2.8 g de 2-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxilato de etilo (166) como un sólido amarillo. Rendimiento (81%). LCMS: *m/z* 466.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.97 min.

[00597] Síntesis de 2-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxilato de etilo (167): se

disolvió 2-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxilato de etilo (166) (0.75 g, 1.6 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL). Se agregó TFA (5 mL) a 0 °C (baño de hielo). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el 2-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxilato de etilo en bruto (167), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa Rendimiento (0.6 g, 100%). LCMS: *m/z* 366.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.31 min.

[00598] Síntesis de 2-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxilato de (*E*)-etilo (168): se disolvió 2-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxilato de etilo (167) (0.6 g, 1.6 mmol) en DMF (15 mL) y se agregó por goteo a 0 °C ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (0.3 g, 1.8 mmol) (baño de hielo), se agregó HATU (0.71 g, 1.8 mmol) seguido de DIPEA (0.4 g, 3.1 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 50%/éter de petróleo) para proporcionar 700 mg de 2-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxilato de (*E*)-etilo (168), Rendimiento (88%). LCMS: *m/z* 512.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.36 min.

[00599] Síntesis de ácido (*E*)-2-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxílico (169): se disolvió 2-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxilato de (*E*)-etilo (168) (630 mg, 1.2 mmol) en THF (10 mL). Se agregaron LiOH (150 mg, 3 mmol) y agua

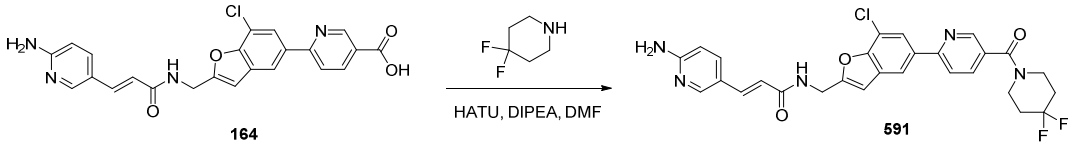
(2.5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C (baño de hielo), se agregó solución HCl 2N y se ajustó hasta un pH de = 6. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 550 mg de ácido (*E*)-2-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)pirimidina-5- carboxílico (169), Rendimiento (92%). LCMS: *m/z* 484.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.22 min.

[00600] Síntesis de 4-(2-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)pirimidina-5-carbonil)piperazina-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (170): se disolvió ácido (*E*)-2-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxílico (169) (20 mg, 0.04 mmol) en DMF (3 mL). Se agregaron piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (8 mg, 0.04 mmol), HATU (30 mg, 0.08 mmol) y DIPEA (10 mg, 0.08 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC prep. sin procesamiento para proporcionar 20 mg de 4-(2-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)pirimidina-5-carbonil)piperazina-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (170), Rendimiento (60%). LCMS: *m/z* 652.7 $[M+H]^+$, t_R = 1.89 min.

[00601] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(piperazina-1-carbonil)pirimidin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (590): se disolvió 4-(2-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)pirimidina-5-carbonil)piperazina-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (170) (20 mg, 0.03 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). TFA (1 mL) se agregó a 0 °C (baño de hielo). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el

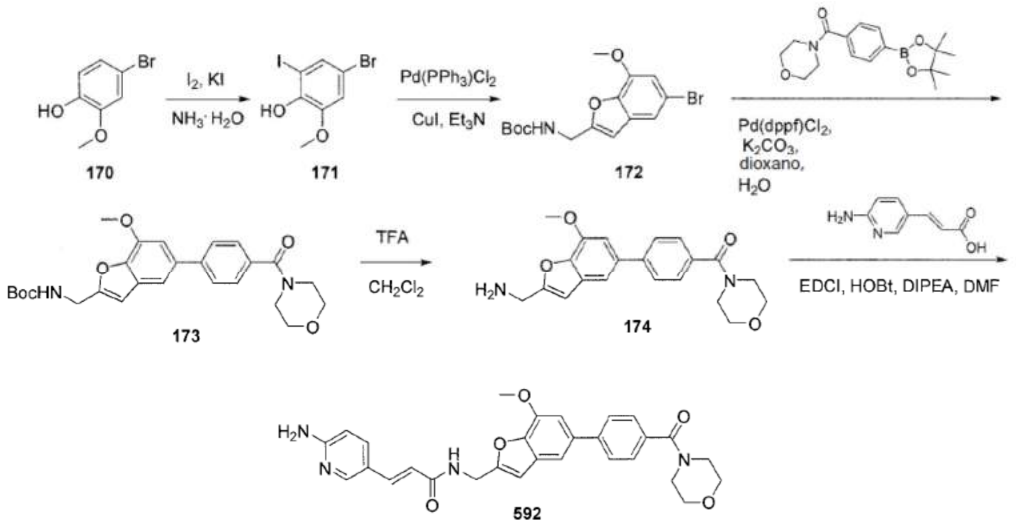
producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 18 mg de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(piperazina-1-carbonil)pirimidin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (590) como un sólido blanco. (90% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07-8.97 (m, 4H), 8.65-8.67 (m, 3H), 8.10-8.07 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.50-6.39 (m, 3H), 4.67-4.59 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 4H), 1.35-1.13 (m, 4H). LCMS: *m/z* 552.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.48 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (591).



[00602] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (591) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (16%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 8.75 (s, 1H), 8.66-8.63 (m, 1H), 8.37 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.17-8.03 (m, 3H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.49-6.41 (m, 4H), 4.61 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.75-3.49 (m, 4H), 2.08-2.07 (m, 4H). LCMS: *m/z* 552.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.65 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-metoxi-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (592).



[00603] Síntesis de 4-bromo-2-yodo-6-metoxifenol (171): se disolvió 4-bromo-2-metoxifenol (1; 14.5 g, 71.8 mmol) en 500 mL de NH_4OH. Se agregó una solución KI (36.0 g, 220 mmol) y I_2 (18.2 g, 71.8 mmol) en 120 mL de H_2O a esta mezcla y la mezcla de reacción se agitó a 30 ℃ durante 4 h. Se agregó HCl a la mezcla de reacción hasta alcanzar un pH = 7. La mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 20%/éter de petróleo) para proporcionar 12.0 g de 4-bromo-2-yodo-6-metoxifenol (171) como un sólido amarillo (Rendimiento: 52%). LCMS: t_R = 1.83 min.

[00604] Síntesis de (5-bromo-7-metoxibenzofuran-2-il) metilcarbamato de *terc*-butilo (172): una mezcla de 4-bromo-2-yodo-6-metoxifenol (171) (12.0 g, 36.6 mmol), prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (6.84 g, 44.1 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.56 g, 3.66 mmol) y CuI (695 mg, 3.66 mmol) en 100 mL de Et_3N se agitó a 80 ℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (100 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se

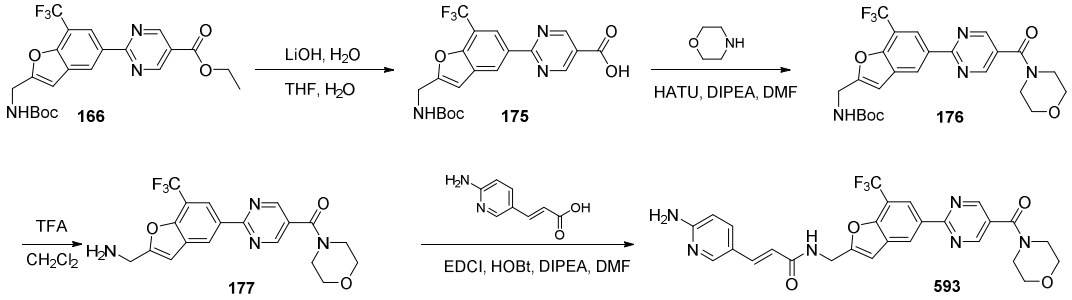
lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 20%/éter de petróleo) para proporcionar 6.7 g de (5-bromo-7-metoxibenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (172) como un sólido blanco (Rendimiento: 51%). LCMS: *m/z* 380.0 $[M+Na]^+$, t_R = 1.92 min.

[00605] Síntesis de (7-metoxi-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (173): una mezcla de (5-bromo-7-metoxibenzofuran-2-il) metilcarbamato de *terc*-butilo (172) (200 mg, 0.56 mmol), morfolino(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona (213 mg, 0.67 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (44 mg, 0.06 mmol) y K_2CO_3 (155 g, 1.1 mmol) en 6 mL de dioxano y 0.6 mL de H_2O se agitó a 100 ℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (15 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 25%-50%/éter de petróleo) para proporcionar 140 mg de (7-metoxi-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (173) como un sólido amarillo. Rendimiento (95%). LCMS: *m/z* 467.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.68 min.

[00606] Síntesis de (4-(2-(aminometil)-7-metoxibenzofuran-5-il)fenil)(morfolino)metanona (174): se disolvió (7-metoxi-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (173) (140 mg, 0.3 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). Se agregó TFA (1 mL) a 0 ℃. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar la (4-(2-(aminometil)-7-metoxibenzofuran-5-il)fenil)(morfolino)metanona en bruto (174), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Rendimiento (100%). LCMS: *m/z* 367.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.17 min.

[00607] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-metoxi-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (592): se disolvió (4-(2-(aminometil)-7-metoxibenzofuran-5-il)fenil)(morfolino)metanona (174) (110 mg, 0.3 mmol) en DMF (3 mL) y se agregó ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (74 mg, 0.45 mmol) a 0 °C. Se agregaron por goteo EDCI (86 mg, 0.45 mmol) y HOBt (61 mg, 0.45 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (77 mg, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-metoxi-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (592) (5 mg, Rendimiento: 3%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.55-7.42 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.82-3.53 (m, 8H). LCMS: *m/z* 513.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.18 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(morfolina-4-carbonil)pirimidin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (593).



[00608] Síntesis de ácido 2-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxílico (175): se disolvió 2-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxilato de etilo (166) (300 mg, 0.82 mmol) en THF (6 mL), LiOH (103 mg, 2.46 mmol) y se agregó agua (1.5

mL) a esta mezcla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó solución de HCl 1N y se ajustó hasta un pH de = 3. 250 mg de ácido 2-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxílico (175) se recogió por filtración (90% de rendimiento). LCMS: *m/z* 438.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.3min.

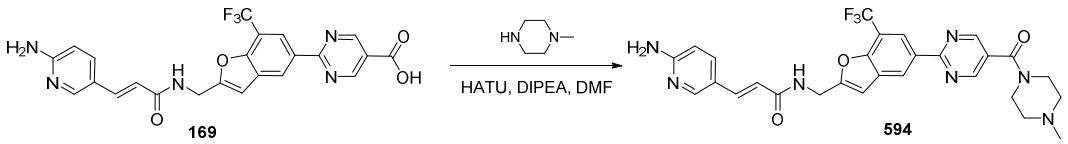
[00609] Síntesis de (5-(5-(morfolina-4-carbonil)pirimidin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (176): se disolvió ácido 2-(2-((*terc*-Butoxicarbonilamino)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)pirimidina-5-carboxílico (175) (200 mg, 0.46 mmol) en DMF (3 mL). Se agregaron morfolina (40 mg, 0.46 mmol), HATU (348 mg, 0.92 mmol) y DIPEA (119 mg, 0.92 mmol)) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h adicionales. Se agregaron 15 mL de EtOAc y 10 mL de H_2O. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL X 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 50%/éter de petróleo) para proporcionar 70 mg de (5-(5-(morfolina-4-carbonil)pirimidin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (176), Rendimiento (30%). LCMS: *m/z* 507.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.84 min.

[00610] Síntesis de (2-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)pirimidin-5-il)(morfolino)metanona (177): se disolvió (5-(5-(morfolina-4-carbonil)pirimidin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (176) (70 mg, 0.14 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). TFA (1 mL) se agregó a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar en bruto (2-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)pirimidin-5-il)(morfolino)metanona

(177), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (80 mg), Rendimiento (100%). LCMS: *m/z* 407.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.55 min.

[00611] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(morfolina-4-carbonil)pirimidin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (593): se disolvió (2-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)pirimidin-5-il)(morfolino)metanona (177) (20 mg, 0.05 mmol) en DMF (5 mL) y ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (9 mg, 0.05 mmol) se agregó a 0 °C. Se agregaron EDCI (14 mg, 0.075 mmol) y HOBt (10 mg, 0.075 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (13mg, 0.10 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. sin procesamiento para proporcionar (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(morfolina-4-carbonil)pirimidin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (593) (10 mg, Rendimiento: 36%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88-8.84 (m, 3H), 8.63 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.72-3.46 (m, 8H). LCMS: *m/z* 553.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.57 min.

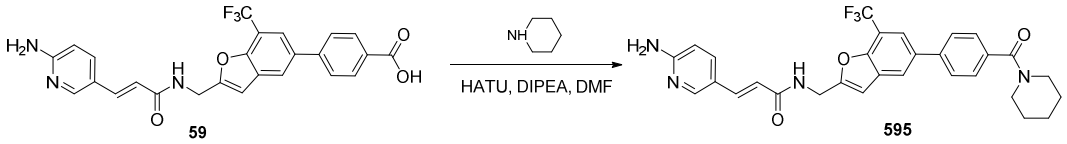
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)pirimidin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (594).



[00612] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)pirimidin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (594) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (50%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 3H), 8.62 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 16 Hz,

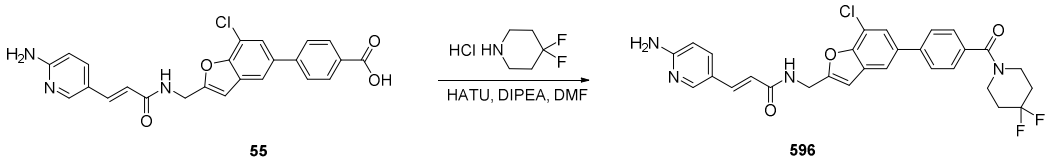
1H), 6.85 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.75-3.46 (m, 4H), 2.50-2.36 (m, 4H), 2.25 (s, 3H). LCMS: *m/z* 566.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.55 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(piperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (595).



[00613] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(piperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (595) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (79%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 8.30-7.77 (m, 8H), 7.55-7.39 (m, 3H), 7.01-6.90 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.65-3.54 (m, 4H), 1.69-1.45 (m, 6H). LCMS: *m/z* 549.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.33 m

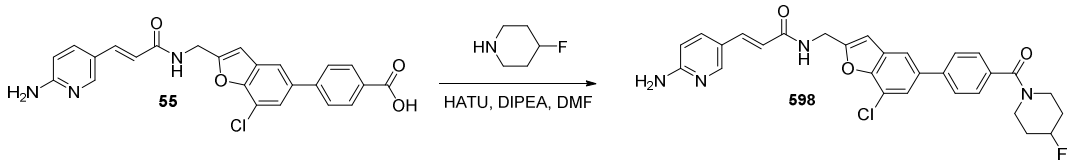
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (596).



[00614] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (596) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (37 mg, 43% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 8.34-8.07 (m, 4H), 7.92 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 16 Hz,

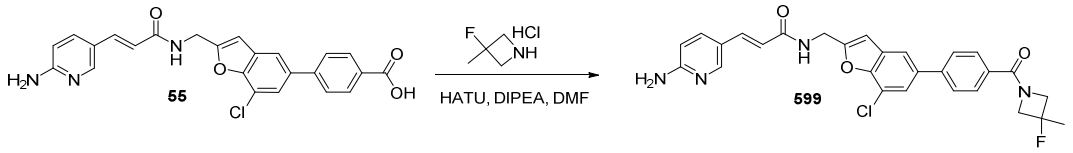
1H), 4.63 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.82-3.66 (m, 4H), 2.14-1.97 (m, 4H). LCMS: *m/z* 551.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.31 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(4-fluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (598).



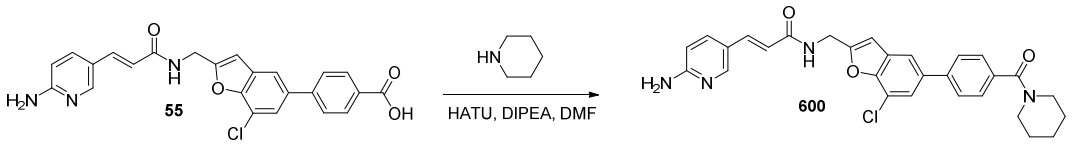
Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(4-fluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (598) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (32%).^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 8.36-8.06 (m, 4H), 7.94-7.70 (m, 4H), 7.56-7.40 (m, 3H), 7.03-6.89 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 5.04-4.83 (m, 1H), 4.64 (t, *J* = 9 Hz, 2H), 3.75-3.64 (m, 4H), 2.02-1.64 (m, 4H). LCMS: *m/z* 533.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.28 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3-fluoro-3-metilazetidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (599).



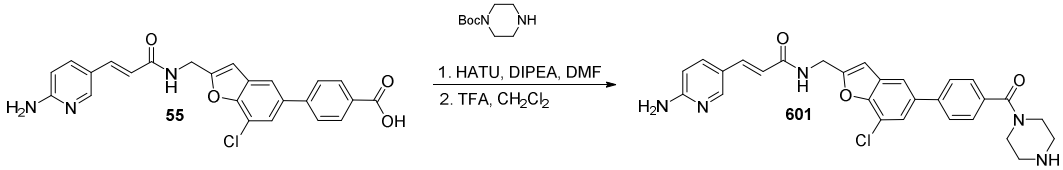
[00615] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3-fluoro-3-metilazetidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**599**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (10%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.84-7.73 (m, 6H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.49-6.40 (m, 3H), 4.60 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 4.54-4.40 (m, 2H), 4.20-4.11 (m, 2H), 1.61 (d, *J* = 22 Hz, 3H). LCMS: *m/z* 519.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.65 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(piperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (600).



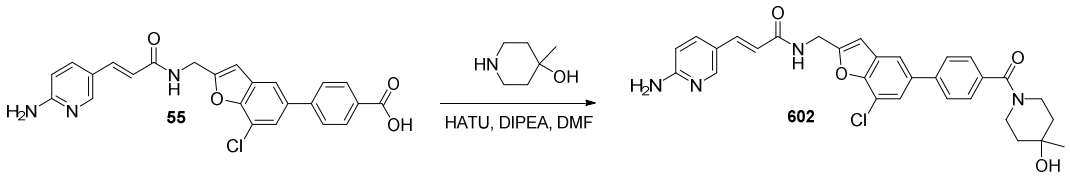
[00616] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(piperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**600**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (70%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.24-7.97 (m, 4H), 7.91 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.81-7.70 (m, 3H), 7.50-7.39 (m, 3H), 6.97-6.89 (m, 2H), 6.60 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.64-3.55 (m, 4H), 1.68-1.42 (m, 6H). LCMS: *m/z* 515.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.31 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(piperazina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (601).



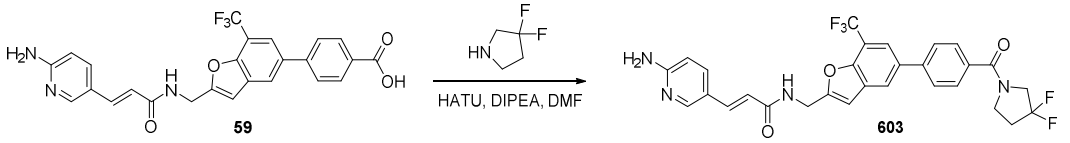
[00617] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(piperazina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**601**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con los Procedimientos Generales 4 y 3. Rendimiento (90%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96-7.91 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 4H), 7.50-7.35 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.49 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.76-3.34 (m, 4H), 2.92-2.71 (m, 4H). LCMS: *m/z* 516.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.17 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (602).



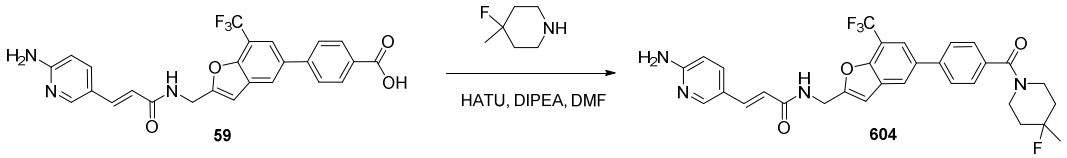
[00618] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**602**) de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (47%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13-8.04 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.72-7.60 (m, 3H), 7.50 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.44-7.32 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.49-3.25 (m, 3H), 1.65-1.40 (m, 4H), 1.17 (s, 3H). LCMS: *m/z* 545.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.21 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (603).



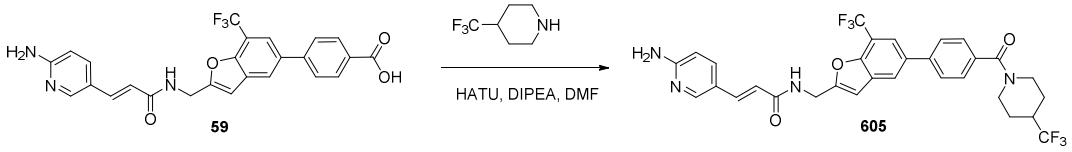
[00619] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**603**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (49%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13-7.90 (m, 3H), 7.74-7.52 (m, 5H), 7.38 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.94-3.65 (m, 4H), 2.47-2.28 (m, 2H). LCMS: *m/z* 571.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.32 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4-fluoro-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (604).



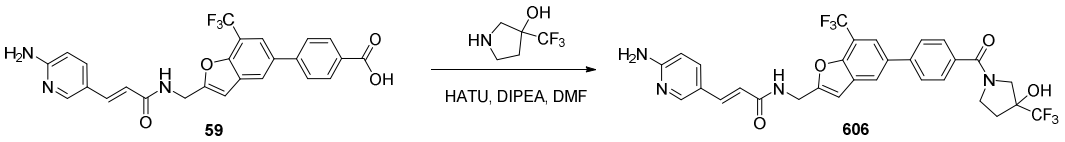
[00620] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4-fluoro-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**604**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (4%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14-7.91 (m, 3H), 7.73-7.62 (m, 3H), 7.52-7.34 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.41-3.27 (m, 4H), 2.09-1.50 (m, 4H), 1.36-1.15 (m, 3H). LCMS: *m/z* 581.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.07 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(trifluorometil)-5-(4-(4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (605).



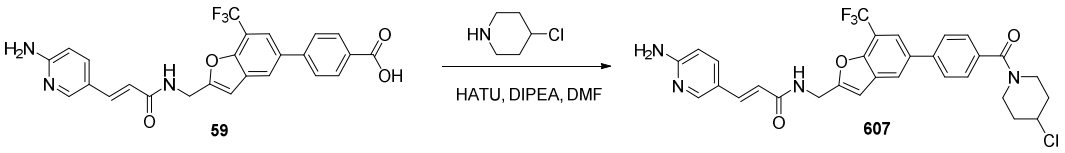
[00621] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(trifluorometil)-5-(4-(4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**605**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (46%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.04-7.93 (m, 2H), 7.71-7.62 (m, 4H), 7.48-7.34 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.56-4.47 (m, 1H), 3.88-3.73 (m, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 1H), 2.52-2.37 (m, 1H), 1.99-1.72 (m, 2H), 1.56-1.35 (m, 2H). LCMS: *m/z* 617.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.94 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (606).



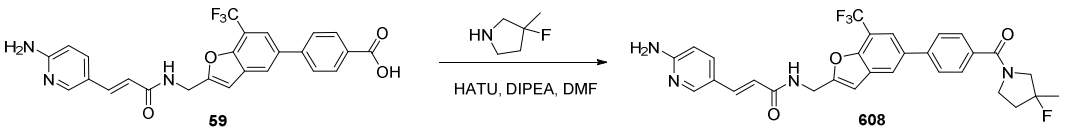
[00622] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**606**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (42%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14-7.90 (m, 3H), 7.76-7.53 (m, 5H), 7.38 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.87-3.41 (m, 4H), 2.34-1.92 (m, 2H). LCMS: *m/z* 619.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.30 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4-cloropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (607).



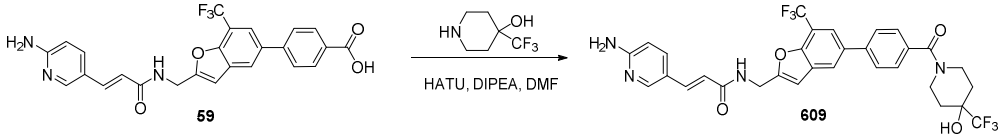
[00623] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4-cloropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**607**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (52%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) *δ* 8.10-7.94 (m, 3H), 7.70-7.36 (m, 6H), 6.95-6.53 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.97-3.20 (m, 4H), 2.10-1.70 (m, 4H). LCMS: *m/z* 583.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.46 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3-fluoro-3-metilpirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (608).



[00624] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3-fluoro-3-metilpirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**608**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (8%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03-7.93 (m, 2H), 7.74-7.50 (m, 6H), 7.38 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.82-3.48 (m, 4H), 2.21-1.95 (m, 2H), 1.56-1.35 (m, 3H). LCMS: *m/z* 567.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.83 min.

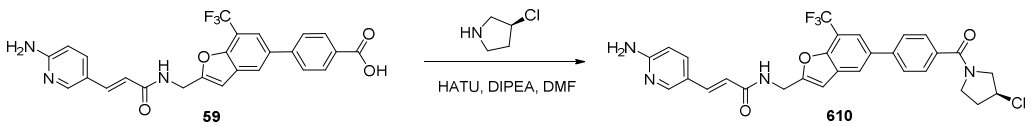
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (609).



59 609

[00625] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**609**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (39%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.94-7.71 (m, 4H), 7.55 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.03-6.93 (m, 3H), 6.64 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.62 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 4.54-4.42 (m, 1H), 3.68-3.52 (m, 1H), 3.23-2.93 (m, 2H), 1.84-1.58 (m, 4H). LCMS: *m/z* 633.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.70 min.

Síntesis de (*S*,*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3-cloropirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**610**).

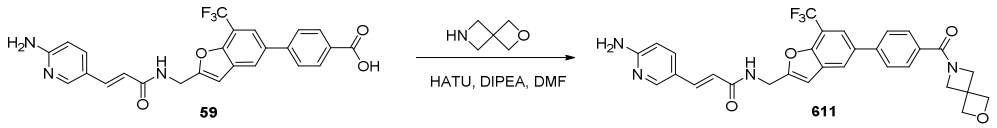


59 610

[00626] Se sintetizó (*S*,*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3-cloropirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-

il)metil)acrilamina (**610**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (21%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_6) δ 7.99-7.90 (m, 2H), 7.71-7.49 (m, 6H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.48 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.68-4.48 (m, 3H), 3.95-3.46 (m, 4H), 2.43-2.07 (m, 2H). LCMS: m/z 569.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.83 min.

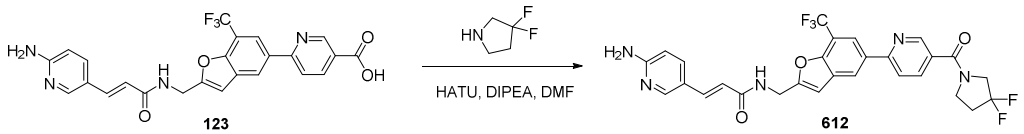
Síntesis de (*E*)-*N*-((5-(4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamina (611).



59 611

[00627] Se sintetizó (*E*)-*N*-((5-(4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamina (**611**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento: 24%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90-8.83 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12-8.04 (m, 3H), 7.92-7.81 (m, 3H), 7.73 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.01-6.90 (m, 2H), 6.60 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.70 (s, 4H), 4.64 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.24 (s, 2H). LCMS: m/z 563.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.33 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (612).

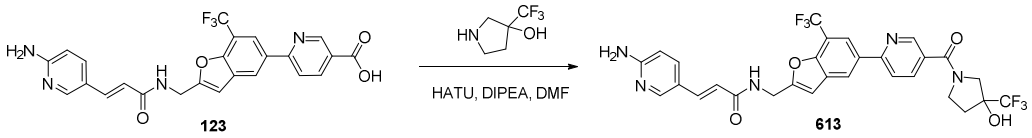


123 612

[00628] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**612**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (42%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD)

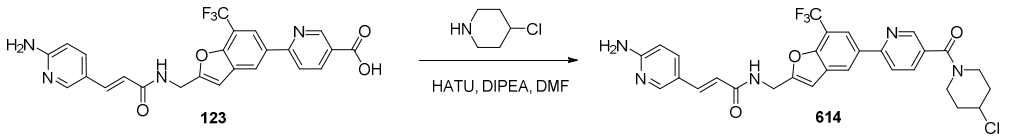
δ 8.75-8.07 (m, 3H), 7.98-7.92 (m, 4H), 7.39-6.53 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 3.93-3.74 (m, 4H), 2.41-2.37 (m, 2H). LCMS: *m/z* 572.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.28 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)pirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (613).



[00629] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)pirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**613**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (48%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.81-8.71 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24-7.87 (m, 4H), 7.38 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.96-3.44 (m, 4H), 2.32-1.94 (m, 2H). LCMS: *m/z* 620.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.26 min.

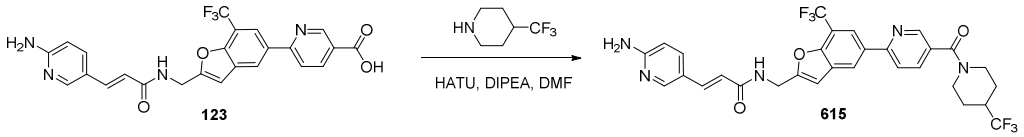
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4-cloropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (614).



[00630] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4-cloropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**614**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (33%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) *δ* 8.64-8.09 (m, 4H), 7.98-7.86 (m, 3H), 7.40-6.53 (m, 4H), 4.63 (s, 2H), 4.33-4.28 (m, 1H), 3.96-3.20 (m, 4H), 2.11-1.77 (m, 4H). LCMS: *m/z* 584.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.40 min.

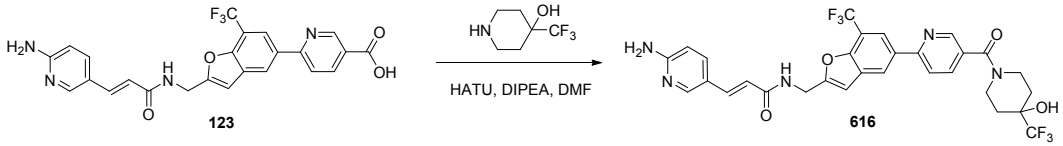
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(trifluorometil)-5-(5-(4-

(trifluorometil)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (615).



[00631] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(trifluorometil)-5-(5-(4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**615**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (16%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77-8.61 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.03-7.95 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.52-6.39 (m, 4H), 4.69-4.53 (m, 3H), 3.71 (s, 1H), 3.24-3.14 (m, 1H), 2.94-2.60 (m, 2H), 2.00-1.72 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 2H). LCMS: *m/z* 618.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.87 min.

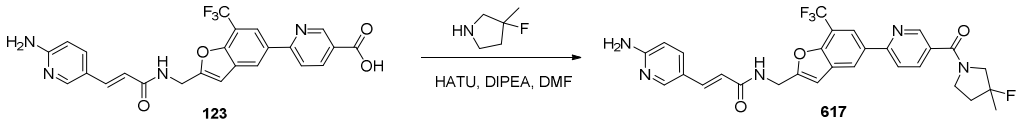
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**616**).



[00632] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**611**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (23%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83- 8.60 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.24-7.97 (m, 3H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.38 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.55-6.39 (m, 4H), 6.21 (s, 1H), 4.70-4.42 (m, 3H), 3.71- 3.52 (m, 1H), 3.22-2.94 (m, 2H), 1.89-1.57 (m, 4H). LCMS: *m/z* 634.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.62 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3-fluoro-3-

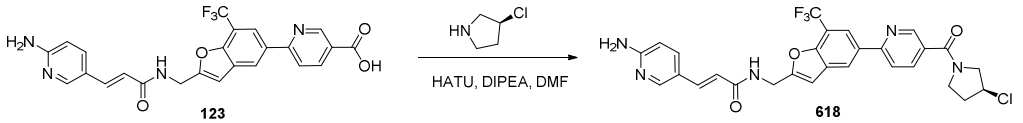
metilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (617).



123 617

[00633] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3-fluoro-3-metilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**617**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (14%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03-7.90 (m, 3H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.51 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.85-3.47 (m, 4H), 2.20-1.94 (m, 2H), 1.55-1.38 (m, 3H). LCMS: *m/z* 568.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.76 min.

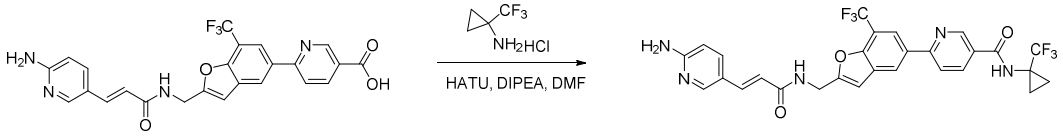
Síntesis de (*S,E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3-cloropirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (618).



123 618

[00634] Se sintetizó (*S*,*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3-cloropirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**618**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (7%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06-7.91 (m, 3H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.70-4.54 (m, 3H), 4.02-3.56 (m, 4H), 2.45-2.08 (m, 2H). LCMS: *m/z* 570.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.65 min.

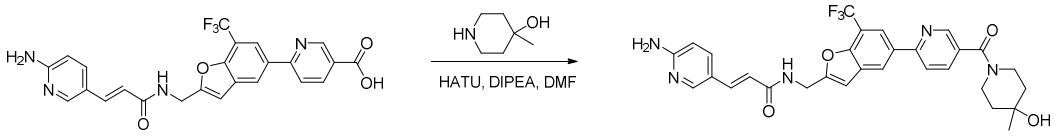
Síntesis de (*E*)-6-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)-*N*-(1-(trifluorometil)ciclopropil)nicotinamida (619).



123 619

[00635] Se sintetizó (*E*)-6-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)-*N*-(1-(trifluorometil)ciclopropil)nicotinamida (**619**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento general 4. Rendimiento (28%). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39-8.31 (m, 2H), 8.25 (dd, *J* = 9 Hz, 2 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.67 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 1.43 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 1.30-1.25 (m, 2H). LCMS: *m/z* 590.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.26 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (620).

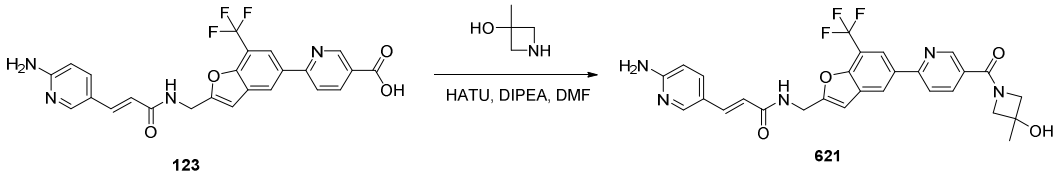


123 620

[00636] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**620**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (30%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 8.73-8.67 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.25-8.16 (m, 4H), 8.11 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.99

(d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.42-3.20 (m, 4H), 1.62-1.39 (m, 4H), 1.17 (s, 3H). LCMS: *m/z* 580.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.26 min.

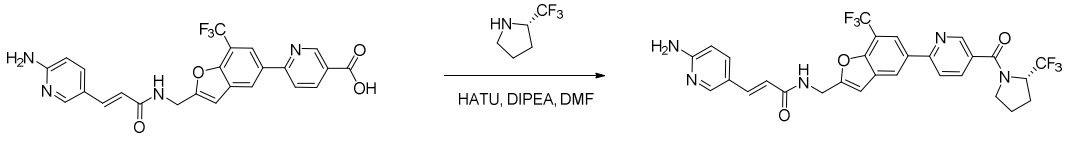
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3-hidroxi-3-metilazetidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (621).



123 621

[00637] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3-hidroxi-3-metilazetidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**621**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (6%). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27-8.02 (m, 4H), 7.50 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 7.11-6.94 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.40-4.06 (m, 4H), 1.55 (s, 3H). LCMS: *m/z* 552.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.36 min.

Síntesis de (*S*,*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(trifluorometil)-5-(5-(2-(trifluorometil)pirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (622).

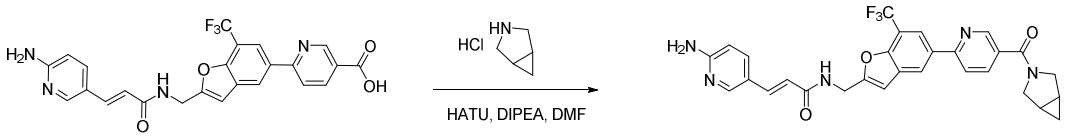


123 622

[00638] Se sintetizó (*S*,*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(trifluorometil)-5-(5-(2-(trifluorometil)pirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**622**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (40%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.75-8.65 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8

Hz, 1H), 8.16-8.07 (m, 2H), 7.64 (dd, *J* = 9 Hz, 2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.51-6.42 (m, 4H), 5.17-5.04 (m, 1H), 4.64 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 3.77-3.47 (m, 2H), 2.30-2.17 (m, 1H), 2.08-1.85 (m, 3H). LCMS: *m/z* 604.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.80 min.

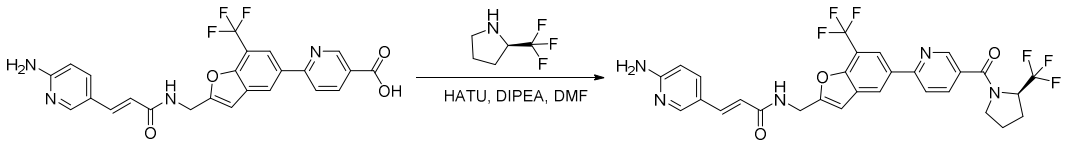
Síntesis de (*E*)-*N*-((5-(5-(3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamina (623).



123 623

[00639] Se sintetizó (*E*)-*N*-((5-(5-(3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamina (**623**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (8%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.77-8.70 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.56-6.36 (m, 4H), 4.67 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H), 0.72 (dd, *J* = 12 Hz, 7 Hz, 1H), 0.25-0.18 (m, 1H). LCMS: *m/z* 548.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.73 min.

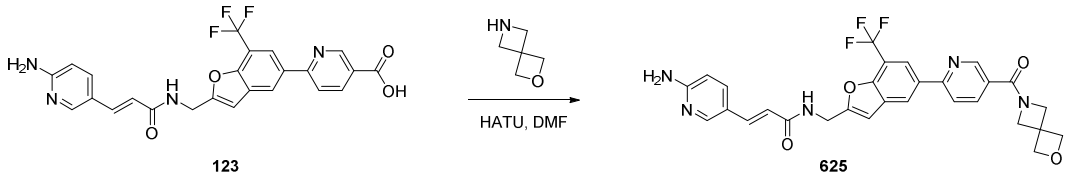
Síntesis de (*R*,*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(trifluorometil)-5-(5-(2-(trifluorometil)pirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (624).



123 624

[00640] Se sintetizó (*R*,*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(trifluorometil)-5-(5-(2-(trifluorometil)pirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**624**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (17%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.74-8.66 (m, 2H), 8.39 (d, J = 16 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.15-8.07 (m, 2H), 7.63 (dd, J_1 = 9 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.51-6.40 (m, 4H), 5.17-5.02 (m, 1H), 4.63 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.77-3.45 (m, 2H), 2.29-2.15 (m, 1H), 2.07-1.84 (m, 3H). LCMS: *m/z* 604.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.39 min.

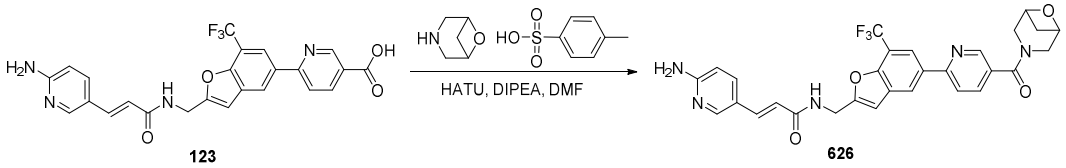
Síntesis de (*E*)-*N*-((5-(5-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamina (625).



123 625

[00641] Se sintetizó (*E*)-*N*-((5-(5-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamina (**625**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (36%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.73-8.65 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.15-8.06 (m, 2H), 7.63 (dd, J_1 = 9 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.51-6.40 (m, 4H), 4.70 (c, J = 7 Hz, 4H), 4.62 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.26 (s, 2H). LCMS: *m/z* 564.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.25 min.

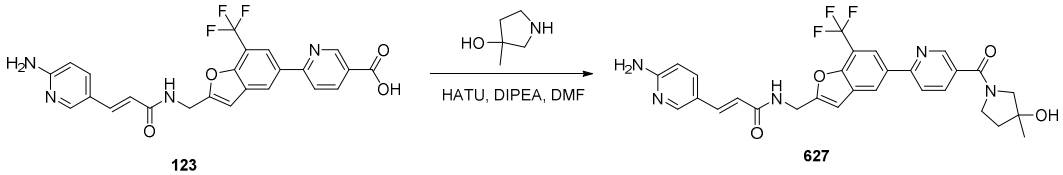
Síntesis de (*E*)-*N*-((5-(5-(6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-3-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamina (626).



123 626

[00642] Se sintetizó (*E*)-*N*-((5-(5-(6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-3-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamina (**626**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (42%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 1H), 8.74-8.65 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.14-8.06 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.52-6.31 (m, 4H), 4.70-4.47 (m, 4H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.65-3.53 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H). LCMS: *m/z* 563.9 $[M+H]^+$; t_R = 1.77 min.

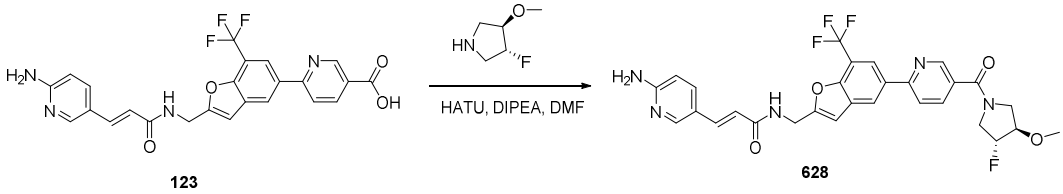
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3-hidroxi-3-metilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (627).



123 627

[00643] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3-hidroxi-3-metilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**627**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (16%). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8.77-8.69 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00-7.92 (m, 3H), 7.63 (dd, J_1 = 9 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.78-3.48 (m, 3H), 3.35 (dd, J_1 = 43 Hz, J_2 = 12 Hz, 1H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.37-1.27 (m, 3H). LCMS: *m/z* 566.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.23 min.

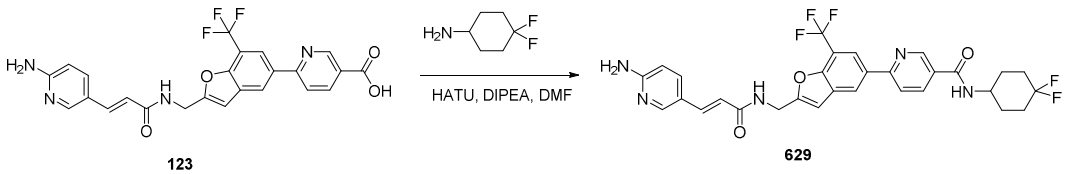
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3-fluoro-4-metoxipirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (628).



123 628

[00644] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3-fluoro-4-metoxipirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**628**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (50 mg, 17% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93-8.85 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.66 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24-8.06 (m, 3H), 7.63 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.52-6.39 (m, 4H), 5.28 (dd, J_1 = 50 Hz, J_2 = 30 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5 Hz, 2H), 4.15-3.53 (m, 5H), 3.38 (s, 3H). LCMS: *m/z* 584.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.32 min.

Síntesis de (*E*)-6-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)-*N*-(4,4-difluorociclohexil)nicotinamida (629).

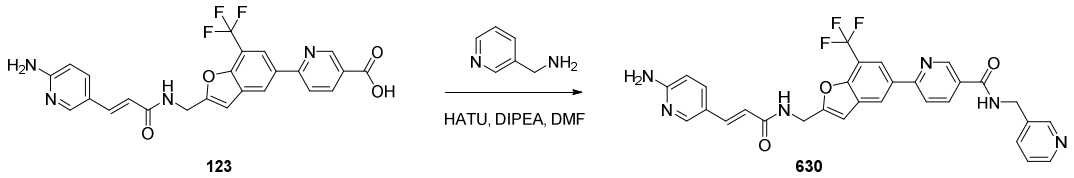


123 629

[00645] Se sintetizó (*E*)-6-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)-*N*-(4,4-difluorociclohexil)nicotinamida (**629**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (40%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.67 (t, J = 6 Hz, 1H),

8.56 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.51-6.39 (m, 4H), 4.63 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 4.10-3.99 (m, 1H), 2.15-1.88 (m, 6H), 1.73-1.61 (m, 2H). LCMS: *m/z* 600.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.74 min.

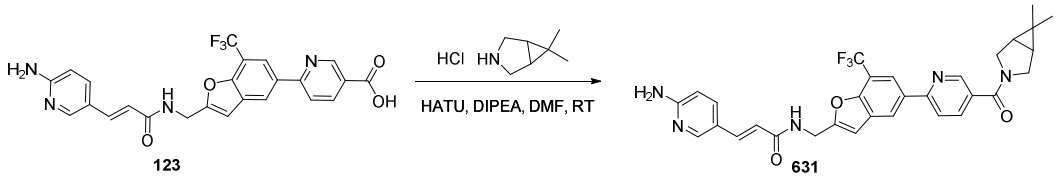
Síntesis de (*E*)-6-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)-*N*-(piridin-3-ilmetil)nicotinamida (630).



123 630

[00646] Se sintetizó (*E*)-6-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)-*N*-(piridin-3-ilmetil)nicotinamida (**630**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (26%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48-9.40 (m, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.93-8.84 (m, 1H), 8.79-8.70 (m, 2H), 8.68-8.61 (m, 1H), 8.44-8.34 (m, 3H), 8.29-8.18 (m, 3H), 8.15-8.09 (m, 2H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.68-4.58 (m, 4H). LCMS: *m/z* 573.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.63 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (631).

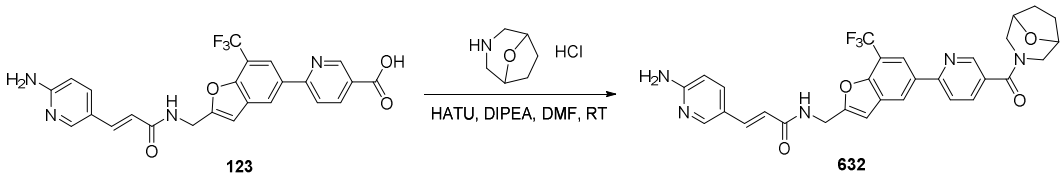


123 631

[00647] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**631**) utilizando los reactivos

indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (35 mg, 38% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.70-8.63 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.51-6.40 (m, 4H), 4.63 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.69-3.59 (m, 2H), 3.27 (d, J = 11 Hz, 1H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H). LCMS: m/z 576.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.86 min.

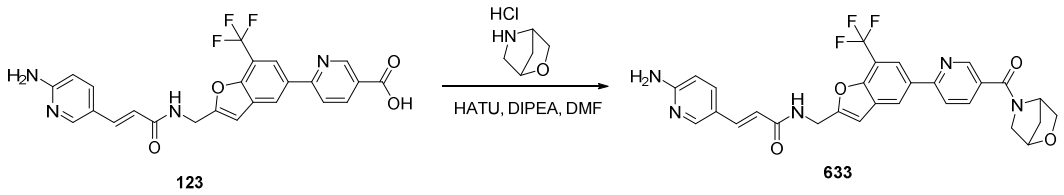
Síntesis de (*E*)-*N*-((5-(5-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamina (632).



123 632

[00648] Se sintetizó (*E*)-*N*-((5-(5-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamina (**632**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (54%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.66 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.50-6.40 (m, 4H), 4.63 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.46-4.37 (m, 1H), 4.28-4.15 (m, 2H), 3.53-3.43 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 1H), 1.89-1.60 (m, 4H). LCMS: m/z 578.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.67 min.

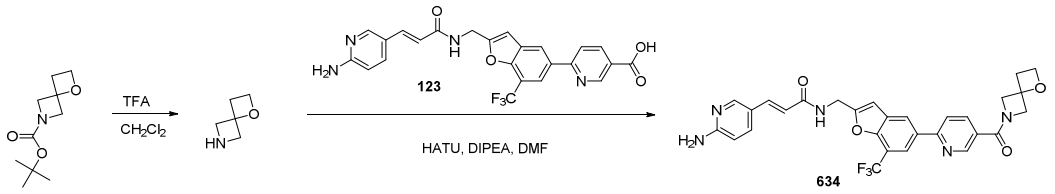
Síntesis de (*E*)-*N*-((5-(5-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano-5-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamina (633).



123 633

[00649] Se sintetizó (*E*)-*N*-((5-(5-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano-5-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamina (**633**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (9%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88-8.82 (m, 1H), 8.72-8.64 (m, 2H), 8.41 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.14-8.02 (m, 2H), 7.63 (dd, J_1 = 9 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.53-6.37 (m, 4H), 4.92-4.45 (m, 4H), 4.00-3.52 (m, 4H), 1.98-1.75 (m, 2H). LCMS: *m/z* 564.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.62 min.

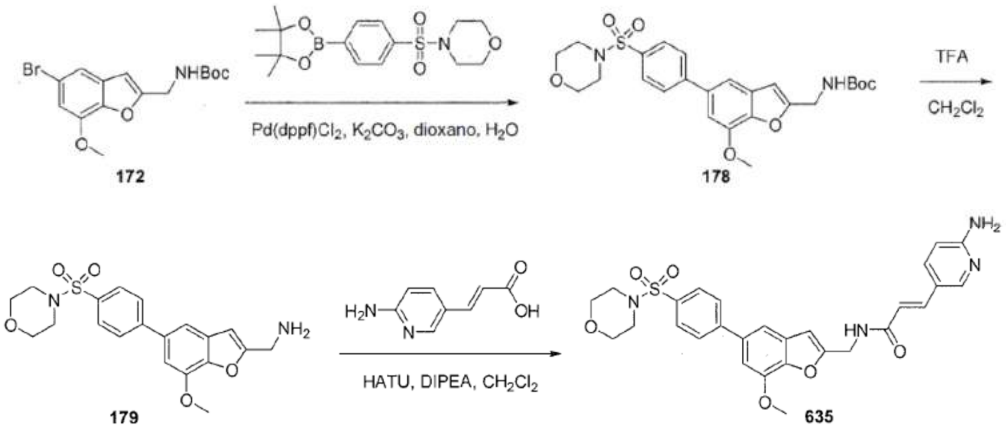
Síntesis de (*E*)-*N*-((5-(5-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamina (634).



634

[00650] Se sintetizó (*E*)-*N*-((5-(5-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamina (**634**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con los Procedimientos Generales 3 y 4. Rendimiento (21%).^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.67 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 8.09 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.51-6.39 (m, 4H), 4.67-4.54 (m, 4H), 4.47-4.33 (m, 3H), 4.21-4.12 (m, 1H), 2.86 (t, J = 8 Hz, 2H). LCMS: *m/z* 564.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.65 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-metoxi-5-(4-(morfolinosulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (635).



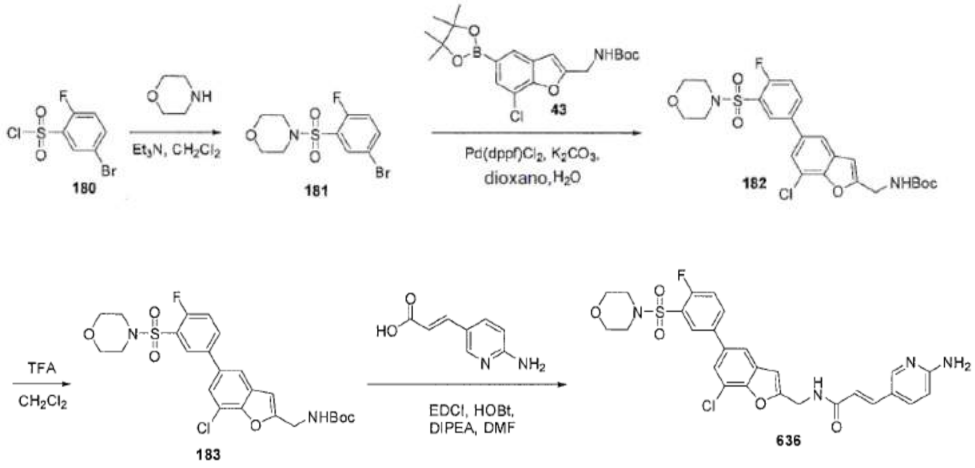
[00651] Síntesis de (7-metoxi-5-(4-(morfolinosulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (178): se sintetizó (7-metoxi-5-(4-(morfolinosulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**178**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 2. Rendimiento (54%). LCMS: *m/z* 503.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.70 min.

[00652] Síntesis de (7-metoxi-5-(4-(morfolinosulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metanamina (179): se sintetizó (7-metoxi-5-(4-(morfolinosulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metanamina (**179**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 3. Rendimiento (100%). LCMS: *m/z* 403.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.10 min.

[00653] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-metoxi-5-(4-(morfolinosulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (635): se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-metoxi-5-(4-(morfolinosulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**635**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (4%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22-8.20 (m, 1H), 7.83-7.74 (m, 4H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.36-7.34 (m, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.74 (s, 1H),

6.50 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.79-3.76 (m, 4H), 3.07-3.04 (m, 4H). LCMS: *m/z* 549.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.32 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-fluoro-3-(morfolinosulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (636).



[00654] Síntesis de 4-(5-bromo-2-fluorofenilsulfonil)morfolina (181): se disolvió morfolina (0.64 g, 7.3 mmol) en 20 mL de CH_2Cl_2. Et_3N (0.74 g, 7.3 mmol) y se agregaron cloruro de 5-bromo-2-fluorobenceno-1-sulfonilo (1.0 g, 3.67 mmol) a 0 ℃. La mezcla se dejó calentar up a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se vertió en agua helada, se extrajo con CH_2Cl_2 (10 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 4-(5-bromo-2-fluorofenilsulfonil)morfolina (**181**) como un sólido blanco (1.18 g, Rendimiento: 100%). LCMS: *m/z* 324 $[M+H]^+$; t_R = 1.63 min.

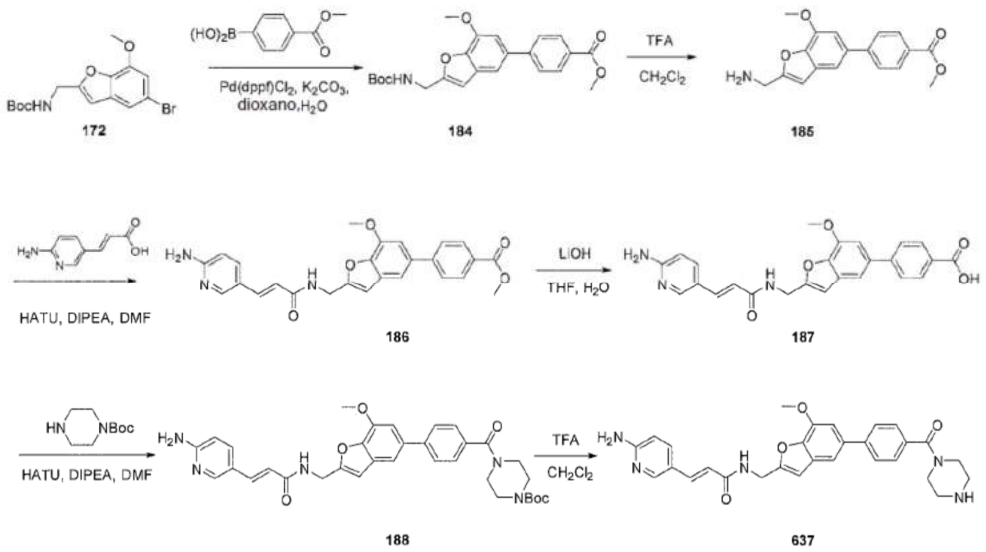
[00655] Síntesis de (7-cloro-5-(4-fluoro-3-(morfolinosulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (182): se sintetizó (7-cloro-5-(4-fluoro-3-(morfolinosulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**182**) utilizando los reactivos indicados de

conformidad con el Procedimiento General 2. Rendimiento (77%). LCMS: *m/z* 547.1 $[M+Na]^+$; t_R = 1.78 min.

[00656] Síntesis de (7-cloro-5-(4-fluoro-3-(morfolinosulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metanamina (183): se sintetizó (7-cloro-5-(4-fluoro-3-(morfolinosulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metanamina (**183**): utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 3**.** Rendimiento (100%). LCMS: *m/z* 426.0 $[M+H]^+$; t_R = 1.72 min.

[00657] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-fluoro-3-(morfolinosulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (636): se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-fluoro-3-(morfolinosulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(636):** utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 1. Rendimiento (31%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.97-7.81 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.48-.30 (m, 3H), 6.94 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.66-3.58 (m, 4H), 3.12-3.03 (m, 4H). LCMS: *m/z* 571.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.40 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-metoxi-5-(4-(piperazina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (637).



[00658] Síntesis de 4-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-metoxibenzofuran-5-il) benzoato de metilo (184). Una mezcla de (5-bromo-7-metoxibenzofuran-2-il) metilcarbamato de *terc*-butilo (**172)** (2.0 g, 5.6 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (1.2 g, 6.7 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.37 g, 0.84 mmol) y K_2CO_3 (1.56 g, 11.2 mmol) en 40 mL de dioxano y 4 mL de H_2O se agitó a 100 ℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 20%/éter de petróleo) para proporcionar 2.3 g de 4-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-metoxibenzofuran-5-il)benzoato de metilo (**184**) como un sólido amarillo (Rendimiento: 97%). LCMS: *m/z* 434.1 $[M+Na]^+$, t_R = 1.79 min.

[00659] Síntesis de 4-(2-(aminometil)-7-metoxibenzofuran-5-il)benzoato de metilo (185). Se disolvió 4-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-metoxibenzofuran-5-il)benzoato de metilo (**184)**; (2.3 g, 5.6 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL). TFA (10 mL) se agregó a 0 ℃. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se concentraron bajo presión reducida

para proporcionar el 4-(2-(aminometil)-7-metoxibenzofuran-5-il)benzoato de metilo en bruto (**185**), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Rendimiento (100%). LCMS: *m/z* 334.0 $[M+Na]^+$; t_R = 1.23 min.

[00660] Síntesis de 4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il) acrilamido)metil)-7-metoxibenzofuran-5-il) benzoato de (*E*)-metilo (186): El 4-(2-(aminometil)-7-metoxibenzofuran-5-il)benzoato de metilo en bruto (**185)**; la mezcla en bruto de la etapa previa, 5.6 mmol) se disolvió en DMF (50 mL) y se agregó ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (1.1 g, 6.6 mmol) a 0 °C. Se agregó por goteo HATU (2.5 g, 6.6 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (1.4 g, 11.2 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 1.64 g producto en bruto, que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Rendimiento (64%). LCMS: t_R = 1.30 min.

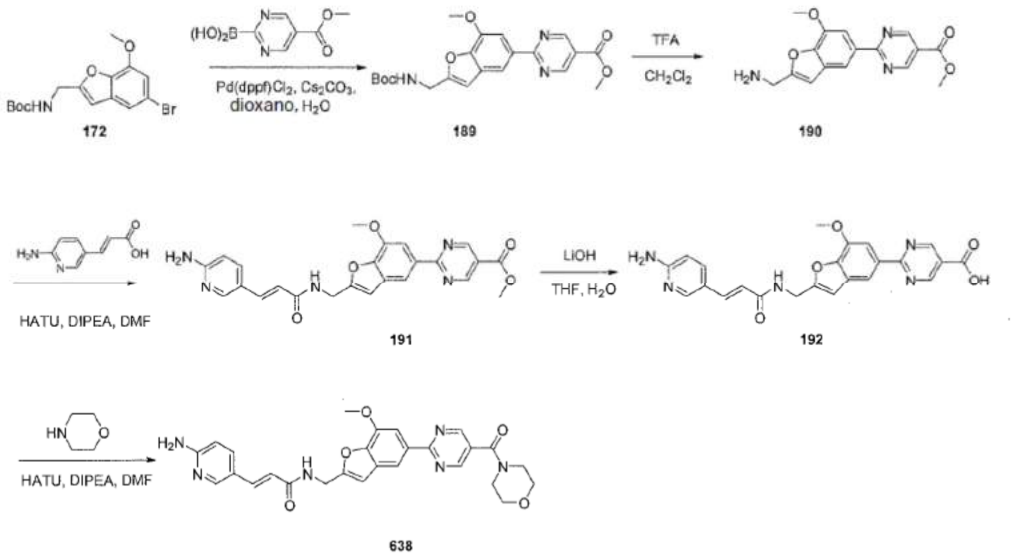
[00661] Síntesis de ácido (*E*)-4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il) acrilamido) metil)-7-metoxibenzofuran-5-il)benzoico (187): se disolvió 4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-metoxibenzofuran-5-il)benzoate de (*E*)-metilo (**186)**; (200 mg, 0.44 mmol) en THF (10 mL). LiOH (30 mg, 1.3 mmol) y agua (2.5 mL) se agregaron a esta mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se agregó solución de HCl 1N y se ajustó hasta un pH de = 6. 180 mg de ácido (*E*)-4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-metoxibenzofuran-5-il)benzoico (**187**) se recogió por filtración. Rendimiento (90%). LCMS: *m/z* 444.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.17 min.

[00662] Síntesis de 4-(4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-metoxibenzofuran-5-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (188): se disolvió ácido (*E*)-4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-metoxibenzofuran-5-il)benzoico (**187)**;

(180 mg, 0.4 mmol) en DMF (10 mL) y se agregó piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (89 mg, 0.48 mmol) a 0 °C. Se agregaron HATU (180 mg, 0.48 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (31 mg, 0.22 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 200 mg producto en bruto que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Rendimiento (81%). LCMS: *m/z* 612.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.33 min.

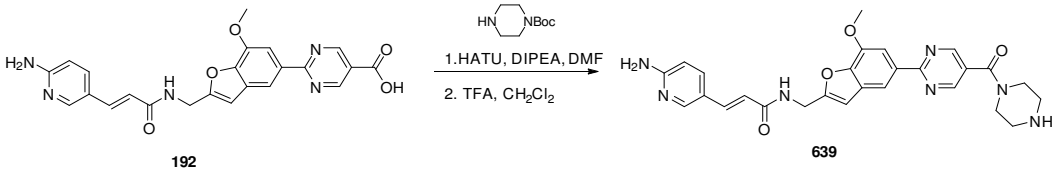
[00663] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-metoxi-5-(4-(piperazina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (637): se disolvió 4-(4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-metoxibenzofuran-5-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (**188)**; (0.2 g, 0.33 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). Se agregó TFA (2 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. sin procesamiento para proporcionar 16 mg de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-metoxi-5-(4-(piperazina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(637),** Rendimiento (10%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07-8.00 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.90-3.67 (m, 4H), 3.27-3.22 (m, 4H). LCMS: *m/z* 512.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.06 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-metoxi-5-(5-(morfolina-4-carbonil)pirimidin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (638).



[00664] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-metoxi-5-(5-(morfolina-4-carbonil)pirimidin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**638**) de manera similar a la del Ejemplo **637** utilizando los reactivos indicados. Rendimiento (10%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.12-8.05 (m, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.76-3.44 (m, 8H). LCMS: *m/z* 515.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.14 min.

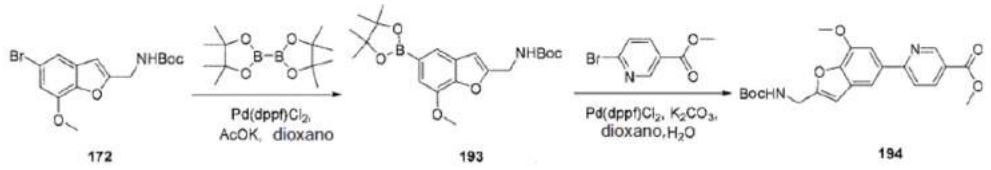
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-metoxi-5-(5-(piperazina-1-carbonil)pirimidin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (639).

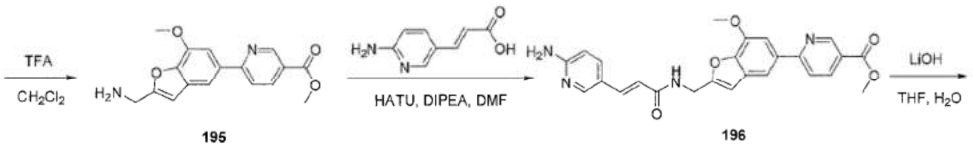


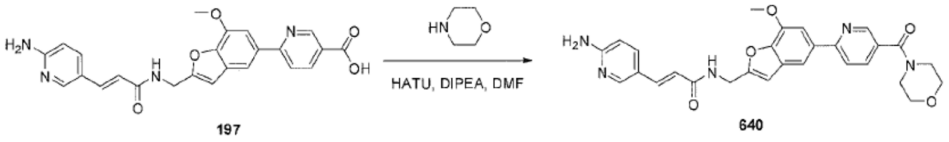
[00665] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-metoxi-5-(5-(piperazina-1-carbonil)pirimidin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**639**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con los Procedimientos Generales 2 y 3. Rendimiento (31%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 16 Hz, 1H),

6.92 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.92-3.76 (m, 4H), 3.31-3.23 (m, 4H). LCMS: *m/z* 514.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.04 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-metoxi-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (640).

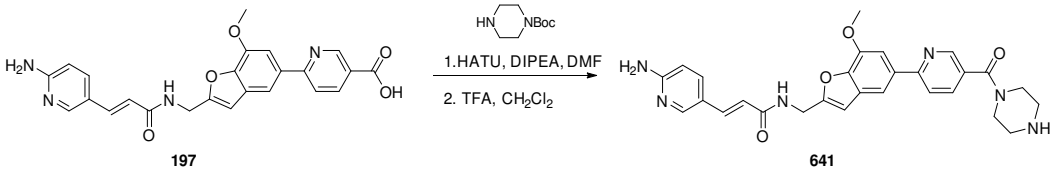






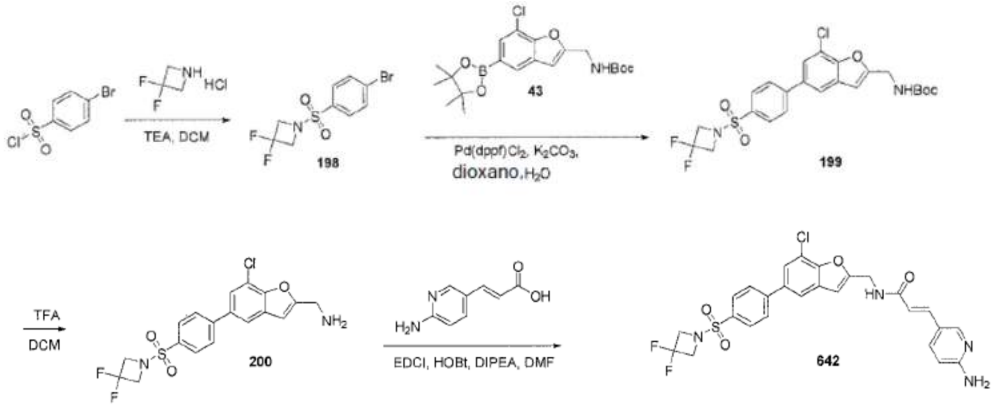
[00666] Se preparó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-metoxi-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**640**) de manera similar a la del Ejemplo **565** utilizando los reactivos indicados. Rendimiento (50%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (s, 1H), 8.10-7.87 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.76-3.39 (m, 8H). LCMS: *m/z* 514.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.15 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-metoxi-5-(5-(piperazina-1-carbonil) piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (641).



[00667] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-metoxi-5-(5-(piperazina-1-carbonil) piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**641**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con los Procedimientos Generales 2 y 3. Rendimiento (50%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.96-7.87 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.91-3.70 (m, 4H), 3.30-3.22 (m, 4H). LCMS: *m/z* 513.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.05 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3,3-difluoroazetidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (642).



[00668] Síntesis de 1-(4-bromofenilsulfonil)-3,3-difluoroazetidina (198): se sintetizó 1-(4-bromofenilsulfonil)-3,3-difluoroazetidina (**198**) utilizando un procedimiento similar al del Intermediario **(199),** Rendimiento (92%). LCMS: *m/z* 311.9 $[M+H]^+$, t_R = 1.85 min.

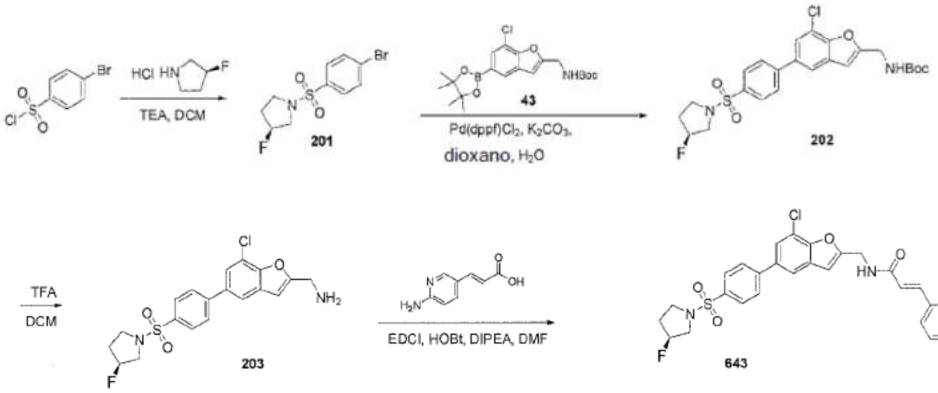
[00669] Síntesis de (7-cloro-5-(4-(3,3-difluoroazetidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (199): Síntesis de (7-cloro-5-(4-(3,3-difluoroazetidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-

il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**199**) se sintetizó utilizando el Procedimiento General 2. Rendimiento (53%). LCMS: *m/z* 513.0 $[M+H]^+$, t_R = 1.98 min.

[00670] Síntesis de (7-cloro-5-(4-(3,3-difluoroazetidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metanamina (200): se sintetizó (7-cloro-5-(4-(3,3-difluoroazetidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metanamina (**200**) utilizando el Procedimiento General 3. Rendimiento (100%). LCMS: *m/z* 413.7 $[M+H]^+$, t_R = 1.29 min.

[00671] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3,3-difluoroazetidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (642): se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3,3-difluoroazetidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(642)** utilizando el Procedimiento General 4. Rendimiento (25%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.91-7.84 (m, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.13 (t, *J* = 12 Hz, 4H). LCMS: *m/z* 559.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.85 min.

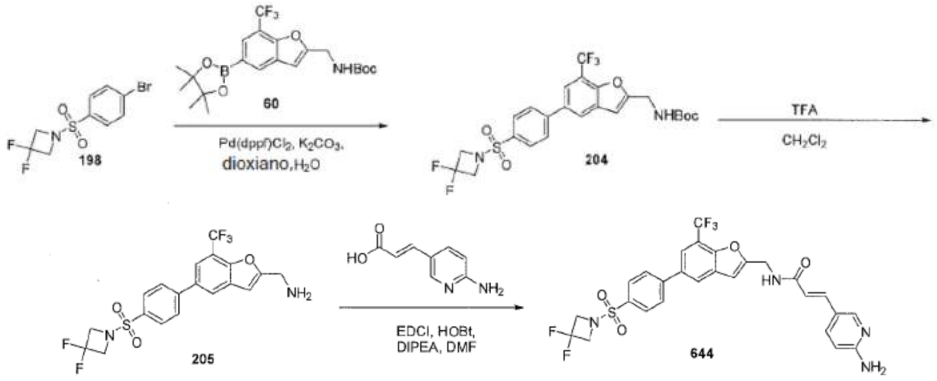
Síntesis de (*S*,*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3-fluoropirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (643).



[00672] Se sintetizó (*S*,*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(4-(3-fluoropirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**643**) de manera similar a la del Ejemplo **642** utilizando los reactivos indicados.

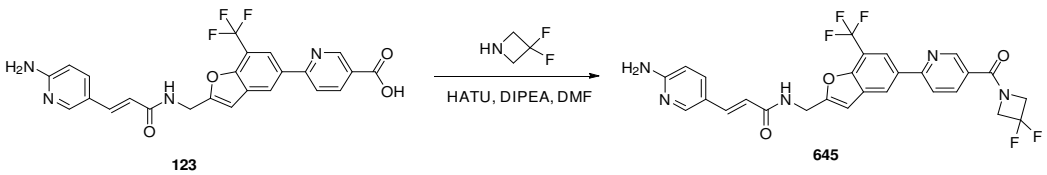
Rendimiento (12%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.97-7.84 (m, 5H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 52 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.65-3.43 (m, 4H), 2.19-1.90 (m, 2H). LCMS: *m/z* 555.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.81 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3,3-difluoroazetidin-1-ilsulfonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (644).



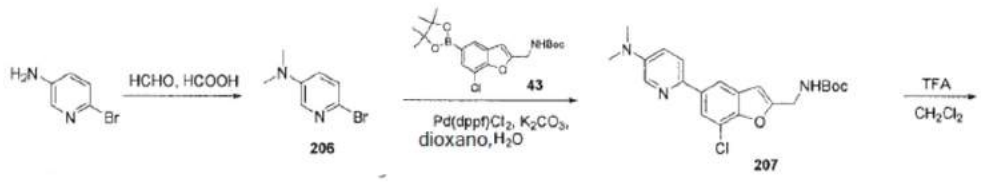
[00673] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(3,3-difluoroazetidin-1-ilsulfonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**644**) de manera similar a la del Ejemplo (**643**) utilizando los reactivos indicados. Rendimiento (27%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) *δ* 8.21 (s, 1H), 8.07-8.06 (m, 5H), 7.89 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.77-4.73 (m, 2H), 4.28-4.22 (m, 4H). LCMS: *m/z* 593.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.89 min.

(*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (645).



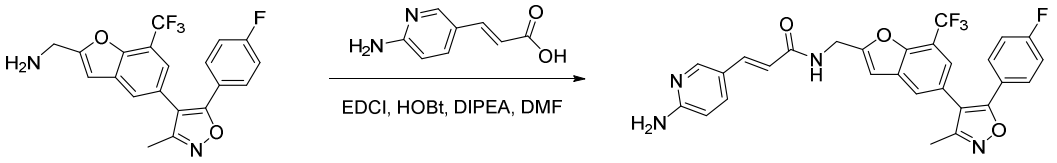
[00674] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**645**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (43%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 8.12-8.07 (m, 2H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.50 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.61 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.61 (s, 4H). LCMS: *m/z* 558.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.78 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(dimetilamino)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (646).



[00675] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(dimetilamino)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (646): (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(dimetilamino)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**646**) de manera similar a la del Ejemplo (**644**) utilizando los reactivos indicados. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.21-8.07 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.35 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.51-6.36 (m, 4H), 4.58 (d, J = 6 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H). LCMS: *m/z* 448.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.70 min.

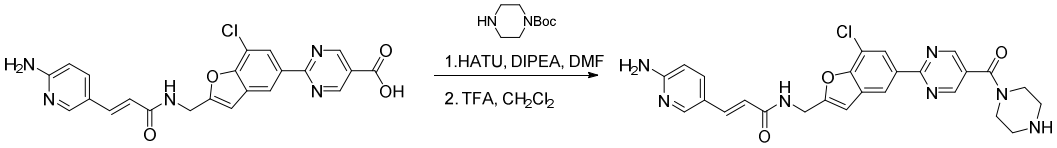
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4-fluorofenil)-3-metilisoxazol-4-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (648).



212 648

[00676] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4-fluorofenil)-3-metilisoxazol-4-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**648**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 1. Rendimiento: 41%. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.72-7.58 (m, 2H), 7.44-7.31 (m, 4H), 7.03-6.91 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.48 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.41-6.29 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.11 (s, 3H). LCMS: *m/z* 537.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.83 min.

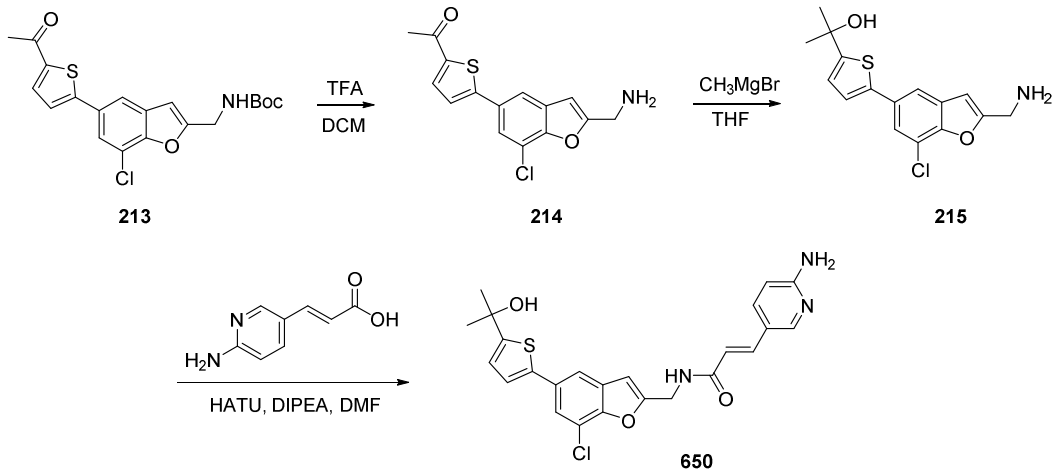
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(piperazina-1-carbonil)pirimidin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (649).



150 649

[00677] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(piperazina-1-carbonil)pirimidin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**649**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con los Procedimientos Generales 4 y 3. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9.04-8.96 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.05-3.87 (m, 4H), 3.43-3.34 (m, 4H). LCMS: *m/z* 518.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.14 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(2-hidroxipropan-2-il)tiofen-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (650).



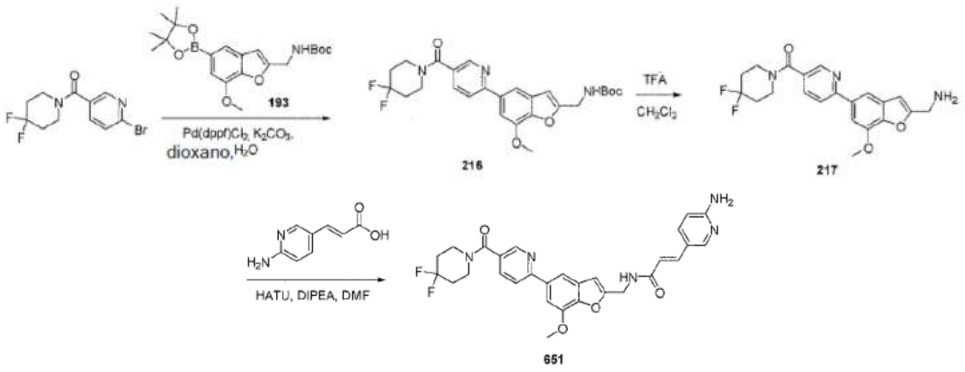
[00678] Síntesis de 1-(5-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)tiofen-2-il)etanona (214): se disolvió (5-(5-acetiltiofen-2-il)-7-clorobenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**213**; 200 mg, 0.49 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y se agregó por goteo TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante Prep-TLC (MeOH 5%/DCM) para proporcionar 120 mg de 1-(5-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)tiofen-2-il)etanona (**214)** (80% de rendimiento). LCMS: *m/z* 306.0 $[M+H]^+$; t_R = 0.97 min.

[00679] Síntesis de 2-(5-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)tiofen-2-il)propan-2-ol (215): se disolvió 1-(5-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)tiofen-2-il)etanona (**214)**; (200 mg, 0.65 mmol) en THF (10 mL) y se agregó por goteo CH_3MgBr (1.8 mL, 5.2 mmol, 3M en THF) a 0 °C (baño de hielo). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C (baño de hielo), se agregó solución acuosa sat. de $NaHCO_3$ (10 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo con diclorometano (15 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó

mediante HPLC prep. para proporcionar 100 mg de 2-(5-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)tiofen-2-il)propan-2-ol (**215)** (48% de rendimiento). LCMS: *m/z* 344.9 $[M+Na]^+$; t_R = 1.34 min.

[00680] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(2-hidroxipropan-2-il)tiofen-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (650). Se disolvió 2-(5-(2-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)tiofen-2-il)propan-2-ol (**215**); (100 mg, 0.3 mmol) en DMF (2 mL) y se agregaron ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (49 mg, 0.3 mmol), HATU (136 mg, 0.36 mmol), DIPEA (77 mg, 0.6 mmol)) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se purificó mediante HPLC prep. sin procesamiento para proporcionar 9 mg de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(2-hidroxipropan-2-il)tiofen-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(650),** Rendimiento 6%. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.78-7.69 (m, 2H), 7.58-7.45 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 1.65 (s, 6H). LCMS: *m/z* 468.0 $[M+H]^+$, t_R = 1.74 min.

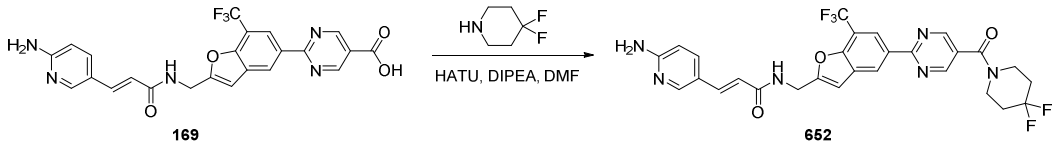
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-metoxibenzofuran-2-il)metil)acrilamina (651).



[00681] (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(tridauterometoxi)benzofuran-2-il)metil)acrilamina

(**651**) se sintetizó de manera similar a la del Ejemplo (**640**) utilizando los reactivos indicados. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77-8.71 (m, 1H), 8.64-8.54 (m, 1H), 8.15-7.92 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.49-6.40 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.83-3.43 (m, 4H), 2.18-2.00 (m, 4H). LCMS: *m/z* 548.0 $[M+H]^+$, t_R = 1.37 min.

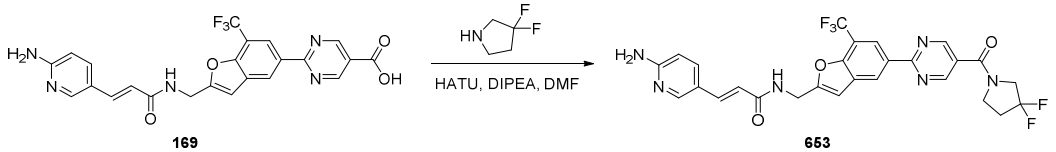
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)pirimidin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (652).



169 652

[00682] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)pirimidin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**652**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento 83%. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.91-8.82 (m, 3H), 8.63 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.38 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.55 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.90-3.50 (m, 4H), 2.11-1.94 (m, 4H). LCMS: *m/z* 587.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.30 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)pirimidin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (653).



169 653

[00683] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)pirimidin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**652**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con

el Procedimiento General 4. Rendimiento 50%. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 3H), 8.62 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.75-3.46 (m, 4H), 2.50-2.36 (m, 4H), 2.25 (s, 3H). LCMS: *m/z* 566.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.55 min.

Resolución quiral de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3-fluoro-3-metilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (617).

[00684] Se resolvieron 120 mg de Compuesto **617** bajo las siguientes condiciones HPLC quiral para proporcionar a la mezcla en bruto de Isómeros cis-trans **654 y 656** y a la mezcla en bruto de Isómeros cis-trans **655** y **657**:

Columna: AD-H (250*4.6mm x 5µm)
Fase móvil: n-hexano(0.1%DEA):EtOH(0.1%DEA) = 10:90
Flujo: 1.0 mL/minuto
Temperatura: 40 °C
Anchos de banda: 214 nm y 254 nm
Instrumento: SHIMADZU.

Se formó enantiómero cis, simple **656** durante la concentración de enantiómero trans, simple **654**, y se formó enantiómero cis, simple **657** durante la concentración de enantiómero trans, simple **655**. Se separaron subsecuentemente **654 y 656** uno del otro mediante TLC preparativa (MeOH 6%/CH_2Cl_2) para proporcionar enantiómero trans (o *E*), simple **654** y, enantiómero simple cis (o *Z*) **656**. Se obtuvo 10 mg de **654** y 10 mg de **656**. Se separaron también **655 y 657** uno del otro mediante TLC preparativa (MeOH 6%/CH_2Cl_2) para proporcionar enantiómero trans, simple **655 y** enantiómero cis, simple **657**. Se obtuvo 7 mg de **655** y 11 mg de **657**.

[00685] La configuración absoluta de Compuestos **654**, **655**, **656 y 657** no se determinó. Por lo tanto, cada uno de **654**, **655**, **656 y 657**, como se

utilizan en la presente en referencia a un compuesto particular, se refieren a una compuesto que tiene los datos analíticos indicados y el tiempo de retención indicado en la HPLC quiral preparativa. Método que se describe anteriormente durante la resolución quiral del Compuesto **617**. Los datos analíticos y los tiempos de retención de cada uno de los Compuestos **654**, **655**, **656 y 657** se indican a continuación.

[00686] **(654)** (t_R = 19.46 minutos mediante HPLC quiral preparativa)**.** ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.77-8.69 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01-7.89 (m, 3H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.48 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.85-3.49 (m, 4H), 2.23-1.92 (m, 2H), 1.55-1.37 (m, 3H). LCMS: *m/z* 568.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.27 min.

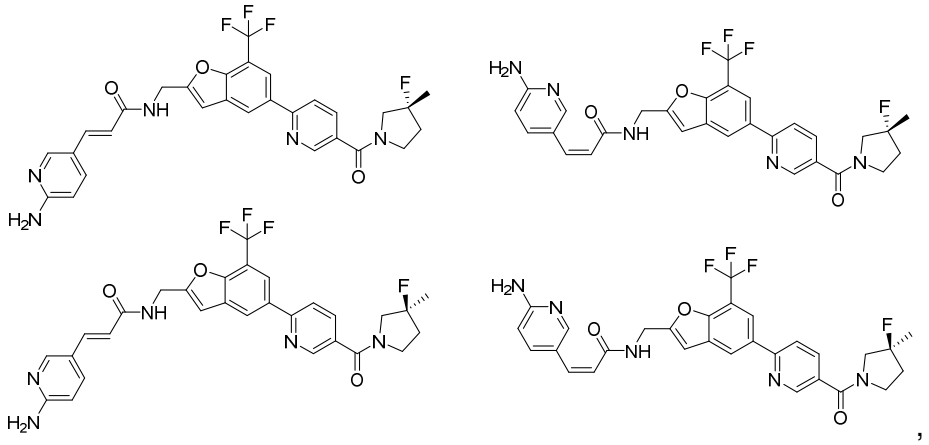
[00687] **(655)** (t_R = 30.74 minutos mediante HPLC quiral preparativa). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.94-8.78 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13-8.05 (m, 3H), 7.79-7.69 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.98-3.60 (m, 4H), 2.31-2.06 (m, 2H), 1.67-1.48 (m, 3H). LCMS: *m/z* 568.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.31 min.

[00688] **(657)** (t_R = 7.51 minutos mediante HPLC quiral preparativa). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76-8.70 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03-7.94 (m, 3H), 7.87-7.79 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.86-3.48 (m, 4H), 2.23-1.89 (m, 2H), 1.55- 1.35 (m, 3H). LCMS: *m/z* 568.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.26 min.

[00689] **(656)** (t_R = 8.16 minutos mediante HPLC quiral preparativa). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.78-8.67 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02-7.89 (m, 3H), 7.86-7.79 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.84-3.49 (m,

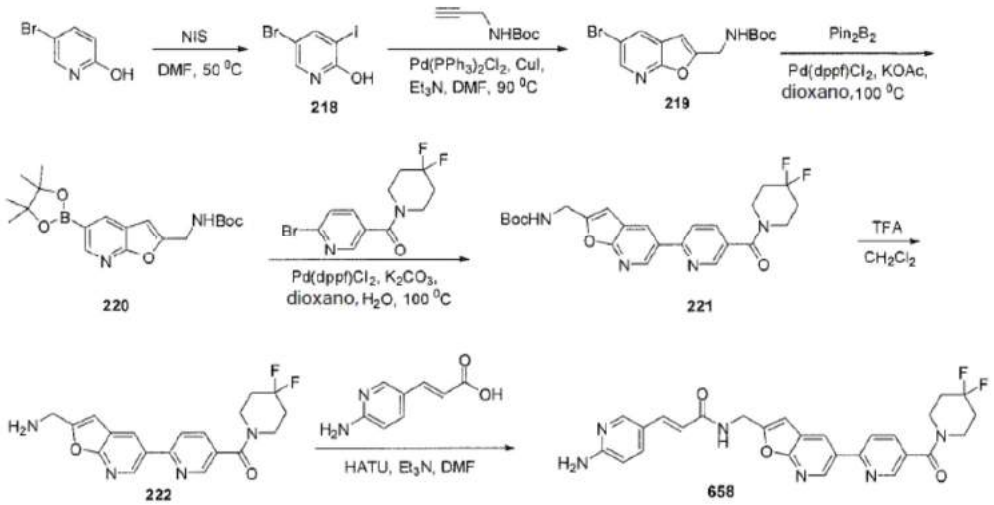
4H), 2.21-1.91 (m, 2H), 1.55- 1.36 (m, 3H). LCMS: *m/z* 568.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.30 min.

[00690] (R,E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(3-fluoro-3-metilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina, (R,Z)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(3-fluoro-3-metilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina, (S,E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(3-fluoro-3-metilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina y (S,Z)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(3-fluoro-3-metilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina se puede representar como se indica a continuación:



respectivamente.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)furo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)acrilamina (658).



[00691] Síntesis de 5-bromo-3-yodopiridin-2-ol (218): se disolvió 5-bromopiridin-2-ol (1.74 g, 10 mmol) en DMF (40 mL) y se agregó NIS (2.7 g, 12 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 50 mL de agua, se extrajo con EtOAc (60 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 5-bromo-3-yodopiridin-2-ol (**218)** como un sólido amarillo (1.0 g, 33% de rendimiento). LCMS: *m/z* 301.9 $[M+H]^+$; t_R = 1.34 min.

[00692] Síntesis de (5-bromofuro[2,3-*b*]piridin-2-il) metilcarbamato de *terc*-butilo (219): se agregaron 5-bromo-3-yodopiridin-2-ol (**218)**; (200 mg, 0.67 mmol), prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (104 mg, 0.67 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (47 mg, 0.07 mmol), CuI (13 mg, 0.07 mmol), y trietilamina (135 mg, 1.34 mmol) en 10 mL de DMF y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 30%/éter de petróleo) para

proporcionar 150 mg de (5-bromofuro[2,3-*b*]piridin-2-il) metilcarbamato de *terc*-butilo **(219)** como un sólido amarillo (69% de rendimiento). LCMS: *m/z* 329.0 $[M+H]^+$; t_R = 1.76 min.

[00693] Síntesis de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furo[2,3-*b*]piridin-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (220): se agregaron (5-bromofuro[2,3-*b*]piridin-2-il) metilcarbamato de *terc*-butilo (**219)**; (600 mg, 1.8 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (460 mg, 1.8 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (147 mg, 0.18 mmol), y acetato de potasio (353 mg, 3.6 mmol) en 10 mL de dioxano y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 100 ^{0}C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 5-20%/éter de petróleo) para proporcionar 300 mg de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furo[2,3-*b*]piridin-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**220**) como un sólido amarillo (45% de rendimiento). LCMS: *m/z* 375.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.36 min.

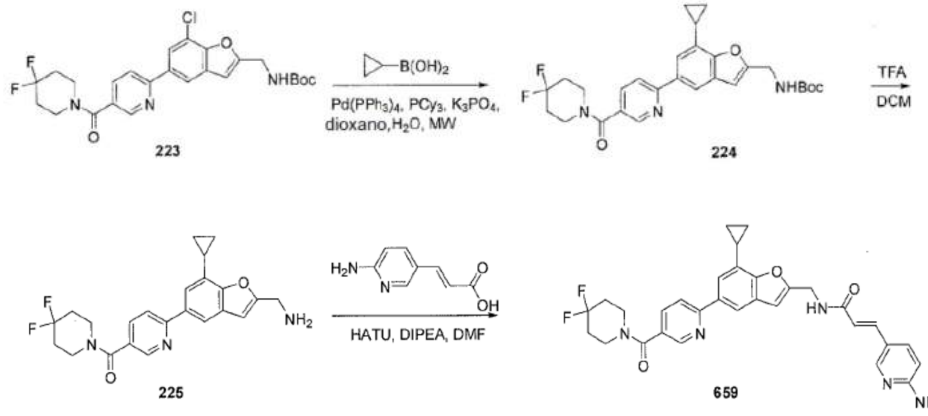
[00694] Síntesis de (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)furo[2,3-b]piridin-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (221): se agregaron (6-bromopiridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (83 mg, 0.27 mmol), (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furo[2,3-*b*]piridin-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**220)**; (100 mg, 0.27 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (22 mg, 0.03 mmol), y K_2CO_3 (75 mg, 0.54 mmol) en una mezcla de (10:1) dioxano (10 mL) y agua (1 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 100 ^{0}C bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos que se recogieron se lavaron con acetato de etilo y se eliminó. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 30%/éter de petróleo) para proporcionar 100 mg de (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-

il)furo[2,3-*b*]piridin-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**221**) como un sólido blancuzco (Rendimiento 39%). LCMS: *m/z* 473.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.65 min.

[00695] Síntesis de (6-(2-(aminometil)furo[2,3-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (222). Se disolvió (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)furo[2,3-*b*]piridin-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**221)**; (47.2 mg, 0.1 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). TFA (1 mL) se agregó por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar (6-(2-(aminometil)furo[2,3-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona **(222)**, que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (35 mg, Rendimiento 85%). LCMS: *m/z* 373.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.21 min.

[00696] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)furo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)acrilamina (658): se agregaron (6-(2-(aminometil)furo[2,3-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (222); (37.2 mg, 0.1 mmol), ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (16.4 mg, 0.1 mmol), HATU (38 mg, 0.1 mmol), y trietilamina (21 mg, 0.2 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL), se extrajo con EtOAc (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)furo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)acrilamina (658) (30 mg, Rendimiento 57%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 8.83-7.98 (m, 6H), 7.67-7.31 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.58-5.77 (m, 5H), 4.65-4.52 (m, 2H), 3.83-3.48 (m, 4H), 2.18-2.01 (m, 4H). LCMS: *m/z* 519.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.50 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-ciclopropil-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (659).



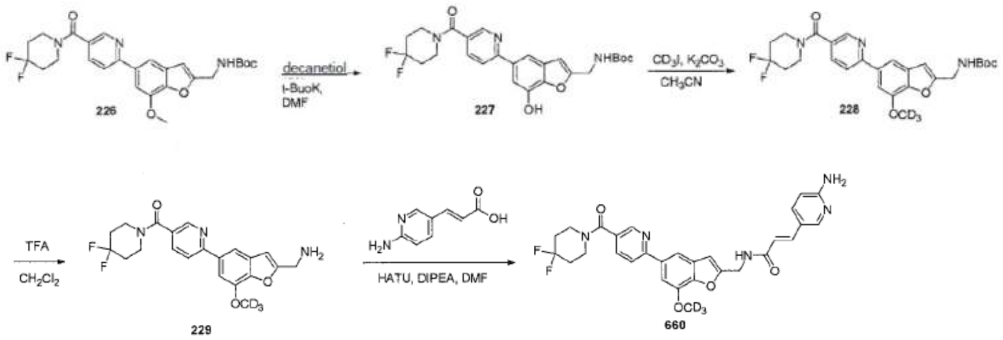
[00697] Síntesis de (7-ciclopropil-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (224). Se agregaron (7-cloro-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**223)**; (300 mg, 0.6 mmol), ácido ciclopropilborónico (155 mg, 1.8 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (70 mg, 0.06 mmol), PCy_3 (40 mg, 0.12 mmol), y fosfato de potasio (407 mg, 1.8 mmol) en una mezcla de dioxano (5 mL) y H_2O (0.5 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 140 ℃ bajo condiciones de microondas durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 20%/éter de petróleo) para proporcionar 150 mg de (7-ciclopropil-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**224**) como un sólido blanco (50% de rendimiento). LCMS: *m/z* 512.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.84 min.

[00698] Síntesis de (6-(2-(aminometil)-7-ciclopropilbenzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (225): Se disolvió (7-

ciclopropil-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**224)**; (100 mg, 0.2 mmol) en CH_2Cl_2 (12 mL). TFA (2 mL) se agregó por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar (6-(2-(aminometil)-7-ciclopropilbenzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**225**), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (80 mg, 100% de rendimiento). LCMS: *m/z* 412.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.35 min.

[00699] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-ciclopropil-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (659). Se disolvió (6-(2-(aminometil)-7-ciclopropilbenzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**225)**; (80 mg, 0.19 mmol) en DMF (3 mL) y se agregó ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (34 mg, 0.21 mmol) a 0 °C. Se agregó HATU (87 mg, 0.23 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (74 mg, 0.57 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 40 mg de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-ciclopropil-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(659)** (38% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.33-8.05 (m, 6H), 7.95 (dd, J_1 = 8 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 3.83-3.42 (m, 4H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 4H), 1.12-0.96 (m, 4H). LCMS: *m/z* 558.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.32 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(metoxi-*d3*)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (660).



[00700] Síntesis de (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-hidroxibenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (227): se disolvió (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-metoxibenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**226)**; (1 g, 2 mmol) en 15 mL de DMF. Se agregaron decanotiol (521 mg, 3 mmol) y *t*-BuOK (336 mg, 3 mmol) a esta mezcla. La mezcla se calentó hasta 110 ˚C y se agitó durante 1.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 20 mL de H_2O, y se extrajo con acetato de etilo (30 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (10-20% de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 300 mg de (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-hidroxibenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**227**) (31% de rendimiento). LCMS: *m/z* 488.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.58 min.

[00701] Síntesis de (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(tridauterometoxi)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (228). Se disolvió (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-hidroxibenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**5**; 20 mg, 0.05 mmol) en 5 mL de CH_3CN. Se agregaron K_2CO_3, (14 mg, 0.1 mmol) y CD_3I (15 mg, 0.1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se

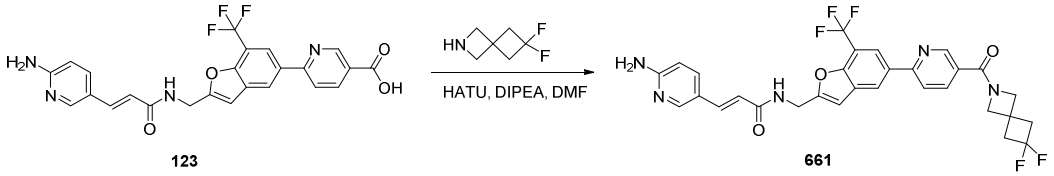
agitó temperatura ambiente durante 18 h. 3 mL de H_2O se agregó y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (20% de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 10 mg de (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(tridauterometoxi)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**228**) (50% de rendimiento). LCMS: *m/z* 505.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.68 min.

[00702] Síntesis de (6-(2-(aminometil)-7-(tridauterometoxi)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (229): se disolvió (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(tridauterometoxi)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**228**); (100 mg, 0.2 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y se agregó TFA (1 mL) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (60 mg, 75% de rendimiento). LCMS: *m/z* 405.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.28 min.

[00703] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(metoxi-*d3*)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (660): se disolvió (6-(2-(aminometil)-7-(tridauterometoxi)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**229**); (60 mg, 0.15 mmol) en DMF (3 mL) y se agregaron ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (25 mg, 0.15 mmol), HATU (113 mg, 0.3 mmol), DIPEA (39 mg, 0.3 mmol)) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. sin procesamiento para proporcionar 30 mg de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-

2-il)-7-(metoxi-*d3*)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(660)**, Rendimiento (37%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.49-8.07 (m, 5H), 8.03-7.93 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.61 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.82-3.43 (m, 4H), 2.14-2.02 (m, 4H). LCMS: *m/z* 551.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.82 min.

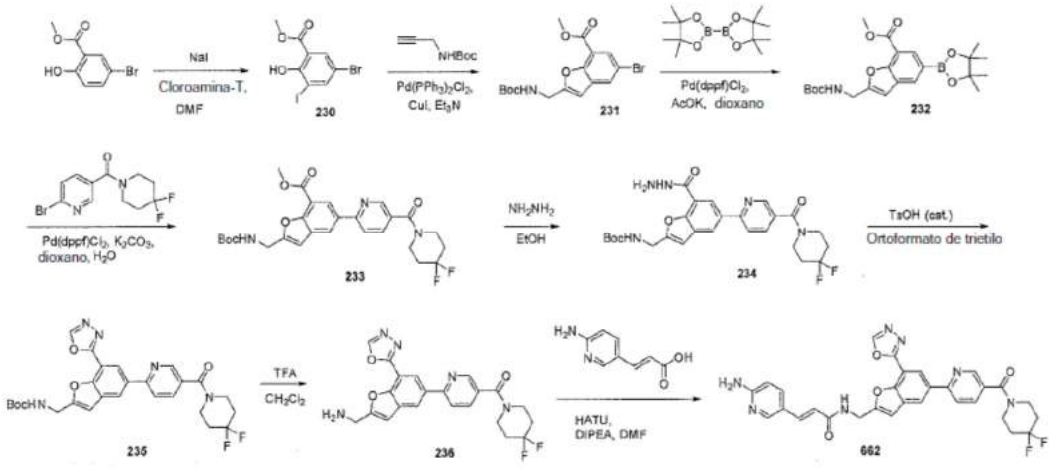
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(6,6-difluoro-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (661).



123 661

[00704] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(6,6-difluoro-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**661**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07-8.03 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.38 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.49 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.78-2.73 (m, 4H). LCMS: *m/z* 598.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.25 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (662).



[00705] Síntesis de 5-bromo-2-hidroxi-3-yodobenzoato de metilo (230): se agregaron 5-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (10 g, 43.3 mmol) y NaI (7.8 g, 52 mmol) a 200 mL de DMF. La mezcla se enfrió a 0 ˚C y se agregó hidrato de cloroamina-T (14.7 g, 52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ˚C durante 5 h, se inactivó con 200 mL de H_2O, se extrajo con EtOAc (500 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bisulfato de sodio sat. y salmuera, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 20%/éter de petróleo) para proporcionar 8.6 g de 5-bromo-2-hidroxi-3-yodobenzoato de metilo (**230**) (55% de rendimiento). LCMS: *m/z* 356.2 $[M-55]^+$; t_R = 1.95 min.

[00706] Síntesis de 5-bromo-2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)benzofuran-7-carboxilato de metilo (231): una mezcla de 5-bromo-2-hidroxi-3-yodobenzoato de metilo (**230)** (7.5 g, 21 mmol), prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (3.6 g, 23 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.5 g, 2.1 mmol), CuI (800 mg, 4.2 mmol) en 80 mL de Et_3N se calentó a 90 ˚C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante

cromatografía de gel de sílice (33%-59% EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 6.1 g de 5-bromo-2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)benzofuran-7-carboxilato de metilo (**231)** como un sólido amarillento (76% de rendimiento). LCMS: *m/z* 408.0 $[M+Na]^+$; t_R = 1.82 min.

[00707] Síntesis de 2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-7-carboxilato de metilo (232): una mezcla de 5-bromo-2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)benzofuran-7-carboxilato de metilo (**231)** (5 g, 13 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4.6 g, 18 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (913 mg, 1.3 mmol) y AcOK (2.6 g, 26 mmol) en 50 mL de dioxano se desgasificó y se calentó a 100 ℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 10%/éter de petróleo) para proporcionar 4.65 g de 2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-7-carboxilato de metilo (**232**) como un sólido amarillo (83% de rendimiento). LCMS: *m/z* 453.9 $[M+Na]^+$, t_R = 2.12 min.

[00708] Síntesis de 2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-7-carboxilato de metilo (233): una mezcla de (6-bromopiridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (3.1 g, 10 mmol), 2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-7-carboxilato de metilo (**232**) (4.3 g, 10 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (702 mg, 1 mmol) y K_2CO_3 (2.8 g, 20 mmol) en 50 mL de dioxano y 5 mL de H_2O se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 100 ℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 6 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para eliminar la mayor parte del disolvente y se agregó 50 mL de agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (30 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 50%-70%/éter de petróleo) para proporcionar 3.2 g de 2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-7-carboxilato de metilo (**233**) como un sólido amarillo. (60% de rendimiento). LCMS: *m/z* 530.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.92 min.

[00709] Síntesis de (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(hidrazinacarbonil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (234): se disolvió 2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-7-carboxilato de metilo (**233**); (1 g, 1.9 mmol) en 9 mL de EtOH. Se agregó hidrato de hidrazina (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100 ˚C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se recogió por filtración y se secó bajo presión reducida para proporcionar 0.81 g de (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(hidrazinacarbonil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**234**). (68% de rendimiento). LCMS: *m/z* 530.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.71 min.

[00710] Síntesis de (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (235): se agregó (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(hidrazinacarbonil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**234)**; (423 mg, 0.8 mmol) a 26 mL de ortoformato de trietilo. Se agregó ácido 4-metilbencenosulfónico (7 mg, 0.04 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 125 ˚C durante 2 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 50%/éter de petróleo) para proporcionar 215 mg de (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(1,3,4-oxadiazol-2-

il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**235**) (50% de rendimiento). LCMS: *m/z* 540.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.83 min.

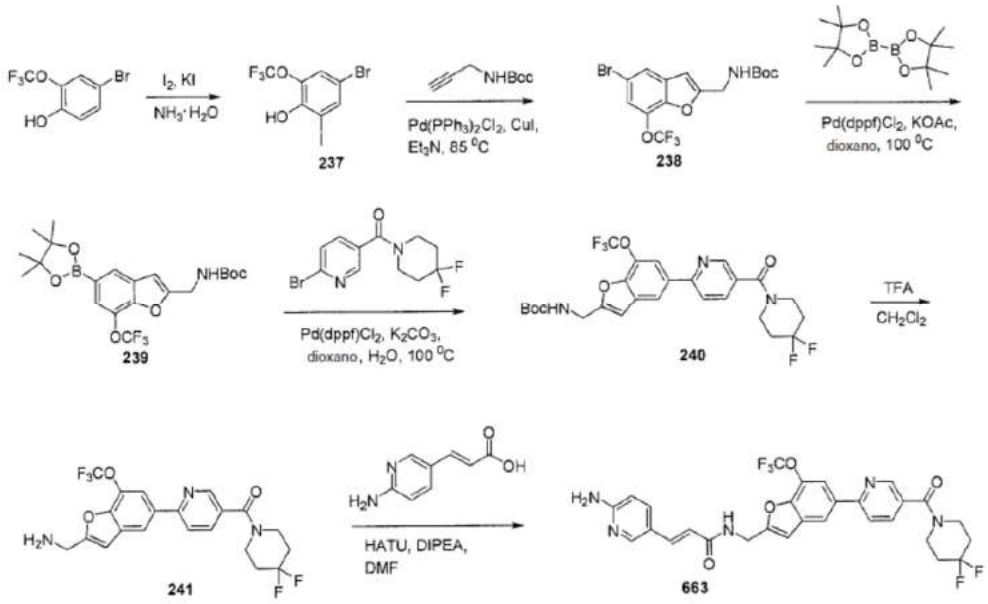
[00711] Síntesis de (6-(2-(aminometil)-7-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (236): se disolvió (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**235**); (162 mg, 0.3 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL). Se agregó TFA (1 mL) a 0 °C (baño de hielo). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar 167 mg de (6-(2-(aminometil)-7-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona en bruto (**236**), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. (100% de rendimiento). LCMS: *m/z* 440.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.54 min.

[00712] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (662).

Se disolvió (6-(2-(aminometil)-7-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**236**) (167 mg, 0.3 mmol) en DMF (4 mL) y se agregó ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (59 mg, 0.36 mmol) a 0 °C. Se agregó HATU (148 mg, 0.39 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (77 mg, 0.6 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Se agregaron 20 mL de EtOAc y 10 mL de agua a esta mezcla. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (15 mL X 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 50%/éter de petróleo a MeOH 5%/EtOAc) para proporcionar 40 mg de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzofuran-2-

il)metil)acrilamina **(662)** como un sólido amarillo (23% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9.20 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.99-3.63 (m, 4H), 2.23-2.05 (m, 4H). LCMS: *m/z* 586.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.23 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometoxi)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (663).



[00713] Síntesis de 4-bromo-2-yodo-6-(trifluorometoxi)fenol (237): se disolvió 4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenol (3.2 g, 12 mmol) en 100 mL de NH_4OH. Una solución de KI (6.2 g, 37 mmol) y I_2 (3.3 g, 13 mmol) en 50 mL de H_2O se agregó a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente up a 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ^{0}C (baño de hielo), se neutralizó con HCl (conc.) hasta un pH ~ 6-7; se extrajo con EtOAc (150 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. ac. de bisulfato de sodio, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo

presión reducida para proporcionar 4 g de 4-bromo-2-yodo-6-(trifluorometoxi)fenol (**237**) como un sólido amarillo (85% de rendimiento). LCMS: t_R = 1.79 min.

[00714] Síntesis de (5-bromo-7-(trifluorometoxi)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (238): se agregaron 4-bromo-2-yodo-6-(trifluorometoxi)fenol (**237**) (4 g, 15.7 mmol), prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (2.9 g, 18.8 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.73 g, 1.6 mmol), CuI (0.6 g, 3.1 mmol) en 50 mL de trietilamina y se desgasificó. La mezcla de reacción se sometió a reflujo at 85 ^{0}C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (5% EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 3.6 g de (5-bromo-7-(trifluorometoxi)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**238)** como un sólido amarillo claro (82% de rendimiento). LCMS: *m/z* 354.0 $[M-55]^+$, t_R = 1.88 min.

[00715] Síntesis de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometoxi)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (239): se agregaron en (5-bromo-7-(trifluorometoxi)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**238**) (4.7 g, 11 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5.8 g, 22 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.9 g, 1.2 mmol), y acetato de potasio (2.3 g, 22 mmol) 50 mL de dioxano y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 100 ^{0}C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 10%/éter de petróleo) para proporcionar 5.1 g de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometoxi)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**239**) como un sólido blanco (96% de rendimiento). LCMS: *m/z* 480.2 $[M+Na]^+$, t_R = 1.93 min.

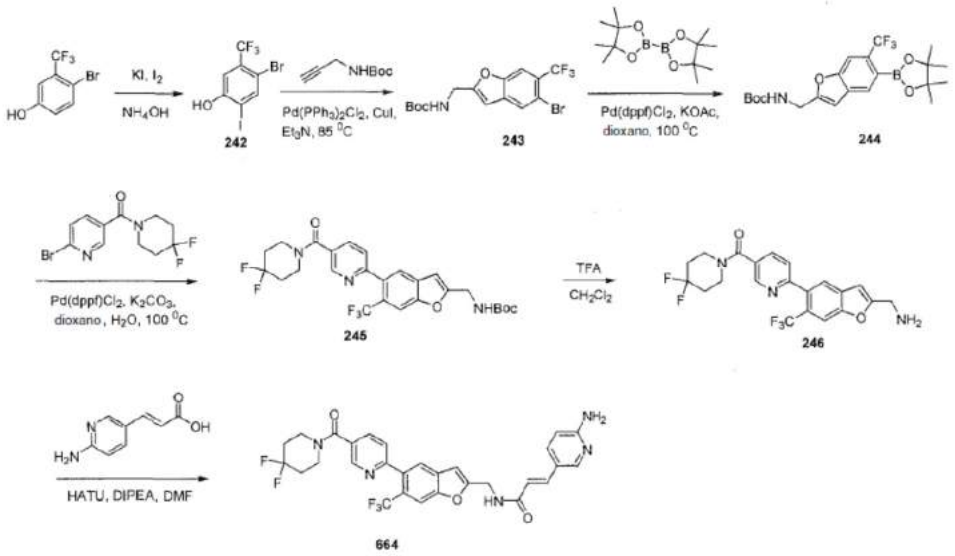
[00716] Síntesis de (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometoxi)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (240): se agregaron (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometoxi)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**239**) (5 g, 11 mmol), (6-bromopiridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (3.7 g, 12 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.8 g, 1.1 mmol), y K_2CO_3 (3 g, 22 mmol) en una mezcla de dioxano (50 mL) y agua (5 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 100 ^{0}C bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 50%/éter de petróleo) para proporcionar 4.7 g de (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometoxi)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**240**) como un sólido blanco (Rendimiento 78%). LCMS: *m/z* 556.2 $[M+H]^+$, t_R = 2.06 min.

[00717] Síntesis de (6-(2-(aminometil)-7-(trifluorometoxi)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (241): se disolvió (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometoxi)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**240**) (3.7 g, 6.7 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL). Se agregó por goteo TFA (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar la (6-(2-(aminometil)-7-(trifluorometoxi)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona en bruto (**241)**, que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (3 g, 100% de rendimiento). LCMS: *m/z* 456.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.83 min.

[00718] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometoxi)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (663). Se disolvió (6-(2-(aminometil)-7-(trifluorometoxi)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona

(**241**) (2.2 g, 4.8 mmol) en DMF (40 mL) y se agregó ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (0.9 g, 5.3 mmol) a 0 °C. Se agregó por goteo HATU (3.7 g, 9.7 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (12 g, 96 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (100 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (10% MeOH/EtOAc) para proporcionar 1 g de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometoxi)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(663)** (34% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.65 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.15-8.07 (m, 2H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.52-6.38 (m, 4H), 4.61 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.83-3.43 (m, 4H), 2.17-2.00 (m, 4H). LCMS: *m/z* 602.4 $[M+H]^+$; t_R = 1.80 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (664).



[00719] Síntesis de 4-bromo-2-yodo-5-(trifluorometil)fenol (242): se disolvió 4-bromo-3-(trifluorometil)fenol (2 g, 8.3 mmol) en 100 mL de NH_4OH. Una solución de KI (4.1 g, 25 mmol) y I_2 (2.1 g, 8.3 mmol) en 50 mL de H_2O se agregó a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente up a 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ^{0}C (baño de hielo), se neutralizó con HCl (conc.) hasta un pH ~ 6-7; se extrajo con EtOAc (150 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. ac. de bisulfato de sodio, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 2.1 g de 4-bromo-2-yodo-5-(trifluorometil)fenol (**242**) como un sólido amarillo (70% de rendimiento). LCMS: t_R = 1.22 min.

[00720] Síntesis de (5-bromo-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (243): se agregaron 4-bromo-2-yodo-5-(trifluorometil)fenol (**242**) (2.1 g, 5.7 mmol), prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (0.93 g, 6 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.42 g, 0.6 mmol), CuI (0.1 g, 0.05 mmol) en 50 mL de trietilamina y se desgasificó. La mezcla de reacción se sometió a reflujo at 85 ^{0}C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró

bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (5% EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 2.2 g de (5-bromo-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**243**) como un sólido amarillo claro (95% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.47 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H). LCMS: *m/z* 339.9 $[M-55]^+$; t_R = 1.95 min.

[00721] Síntesis de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (244): se agregaron (5-bromo-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**243)** (1 g, 2.5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2.8 g, 11 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.3 g, 0.42 mmol), y acetato de potasio (1.1 g, 11 mmol) en 50 mL de dioxano y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 100 ^{0}C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 10%/éter de petróleo) para proporcionar 240 mg de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**244**) como un sólido blanco (22% de rendimiento). LCMS: t_R = 2.02 min.

[00722] Síntesis de (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (245): se agregaron (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**244)** (200 mg, 0.45 mmol), (6-bromopiridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (130 mg, 0.5 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (48 mg, 0.05 mmol), y K_2CO_3 (124 mg, 0.9 mmol) en una mezcla de dioxano (10 mL) y agua (1 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 100 ^{0}C bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se

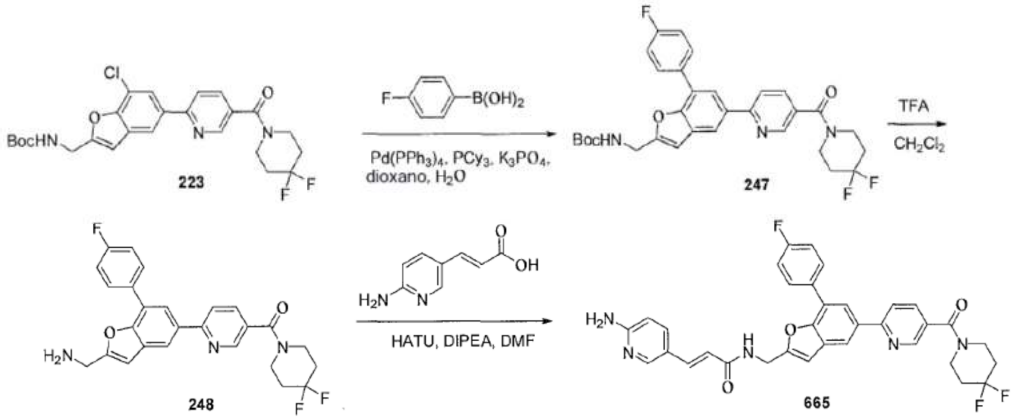
purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 50%/éter de petróleo) para proporcionar 135 mg de (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**245**) como un sólido blanco (Rendimiento 56%). LCMS: *m/z* 540.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.33 min.

[00723] Síntesis de (6-(2-(aminometil)-6-(trifluorometil)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (246): se disolvió (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**245)** (135 mg, 0.25 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). Se agregó por goteo TFA (1.5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar la (6-(2-(aminometil)-6-(trifluorometil)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona en bruto (**246**), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (110 mg, 100% de rendimiento). LCMS: *m/z* 440.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.36 min.

[00724] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (664). Se disolvió (6-(2-(aminometil)-6-(trifluorometil)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**246)** (50 mg, 0.10 mmol) en DMF (3 mL) y se agregó ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (18 mg, 0.10 mmol) a 0 °C. Se agregó por goteo HATU (46 mg, 0.12 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (65 mg, 0.50 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 15 mg de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(664)** (26% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75-8.71 (m, 1H), 8.68-8.62 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.36

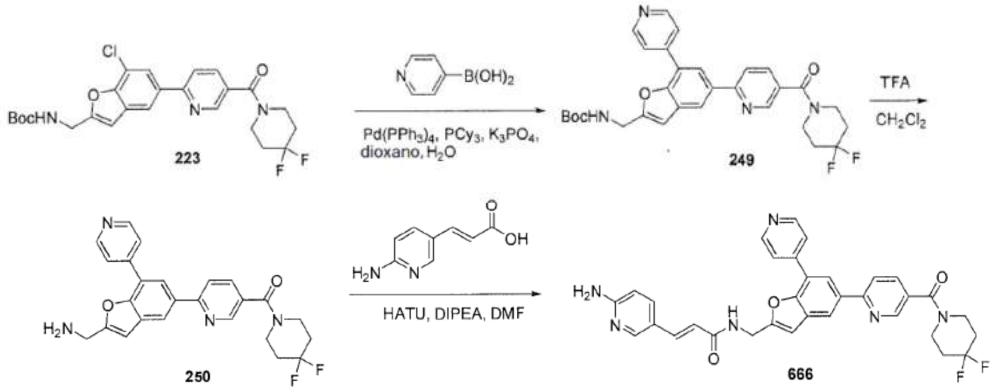
(d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.49-6.39 (m, 4H), 4.63 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.53-3.44 (m, 2H), 2.19-2.03 (m, 4H). LCMS: *m/z* 586.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.63 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (665).



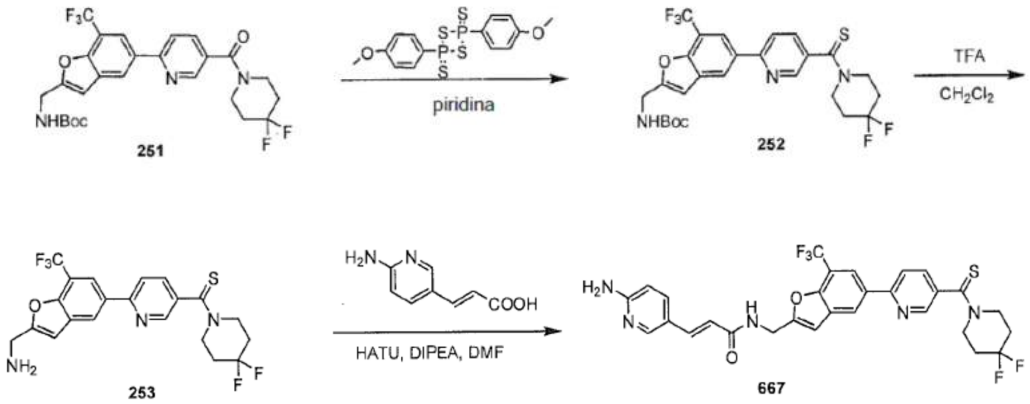
[00725] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**665**) de manera similar a la del Ejemplo (**659**) utilizando los reactivos indicados. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86-8.79 (m, 1H), 8.76 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.28-8.16 (m, 3H), 8.08-7.97 (m, 4H), 7.48-7.35 (m, 3H), 7.30-6.89 (m, 4H), 6.64-6.54 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.82-3.68 (m, 4H), 2.15-2.03 (m, 4H). LCMS: *m/z* 612.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.44 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(piridin-4-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (666).



[00726] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(piridin-4-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**666**) de manera similar a la del Ejemplo (**659**) utilizando los reactivos indicados. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91-8.83 (m, 3H), 8.79 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35-8.18 (m, 6H), 8.12 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.62 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.84-3.43 (m, 4H), 2.17-2.02 (m, 4H). LCMS: m/z 595.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.65 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (667).



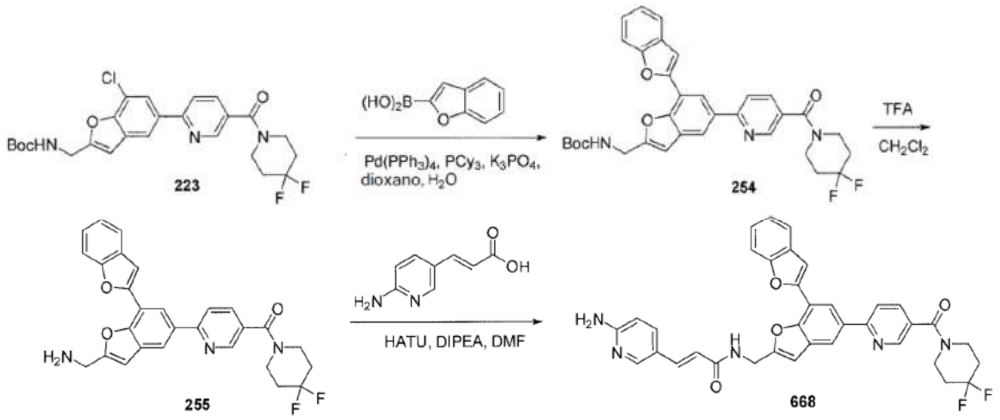
[00727] Síntesis de (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (252): se agregaron (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**251**) (200 mg, 0.37 mmol) y reactivo de Lawesson (105 mg, 0.26 mmol) en 10 mL de piridina. La mezcla de reacción se calentó a 80 ^{0}C durante 12 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 55 mg de (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**252**) como un sólido amarillo claro (27% de rendimiento). LCMS: *m/z* 556.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.82 min.

[00728] Síntesis de (6-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanotiona (253): de *terc*-butilo (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato (**252**) (55 mg, 0.10 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (10 mL). TFA (1.5 mL) se agregó por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar la (6-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanotiona en bruto (**253)**, que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (45 mg, 100% de rendimiento). LCMS: *m/z* 456.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.37 min.

[00729] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (667): (6-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanotiona (**253**); (45 mg, 0.10 mmol) se disolvió en DMF (3 mL) y se agregó ácido (Z)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (16 mg, 0.10 mmol) a 0 °C. Se agregó por goteo HATU (46 mg, 0.15 mmol) a

0 ^{0}C seguido de DIPEA (39 mg, 0.30 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. sin procesamiento para proporcionar 25 mg de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(667)** (Rendimiento: 42%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90-8.84 (m, 1H), 8.72-8.66 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.12-8.05 (m, 1H), 7.93 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 5 Hz, 2H), 4.48-4.41 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 2H), 2.32-2.11 (m, 4H). LCMS: *m/z* 602.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.46 min.

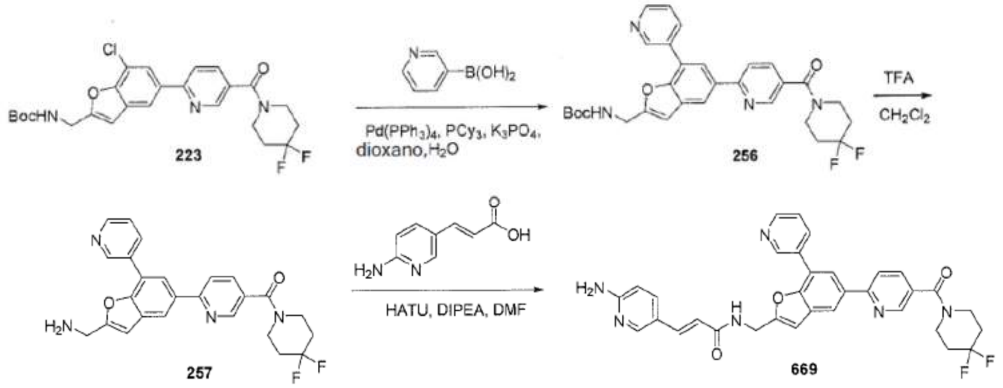
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5'-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-2,7'-bibenzofuran-2'-il)metil)acrilamina (668).



[00730] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5'-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-2,7'-bibenzofuran-2'-il)metil)acrilamina (**668**) de manera similar a la del Ejemplo (**659**) utilizando los reactivos indicados. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2 Hz, 2H), 8.43 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.03 (dd, J_1 = 8 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 7.80-7.74 (m, 3H), 7.64 (dd, J_1 = 8 Hz, J_2 =

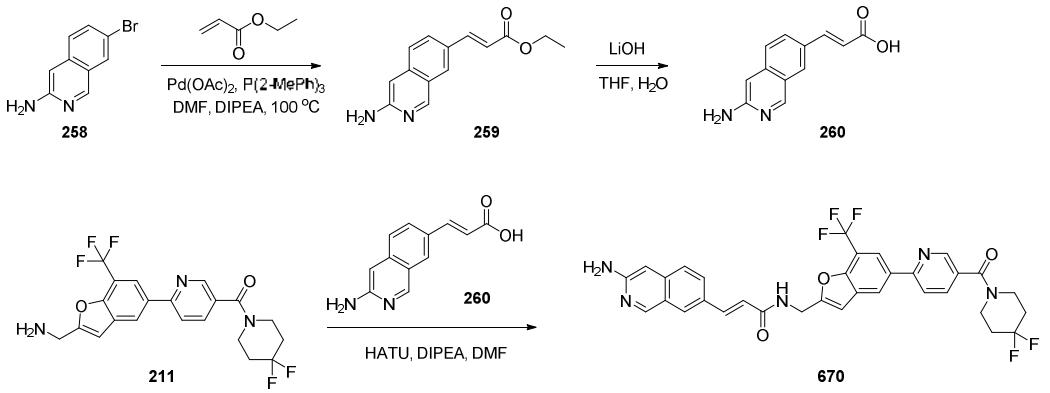
2 Hz, 1H), 7.46-7.29 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.51-6.41 (m, 4H), 4.71 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.86-3.44 (m, 4H), 2.17-2.03 (m, 4H). LCMS: *m/z* 634.5 $[M+H]^+$; t_R = 1.86 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(piridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (669).



[00731] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(piridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**669**) de manera similar a la del Ejemplo (**659**) utilizando los reactivos indicados. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24-9.14 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.69-8.63 (m, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.43-7.95 (m, 6H), 7.66-7.53 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.56-6.36 (m, 3H), 6.36-6.26 (m, 1H), 4.64-4.50 (m, 2H), 3.83-3.67 (m, 2H), 3.60-3.46 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 4H). LCMS: *m/z* 595.6 $[M+H]^+$; t_R = 1.66 min.

Síntesis de (*E*)-3-(3-aminoisoquinolin-7-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (670).



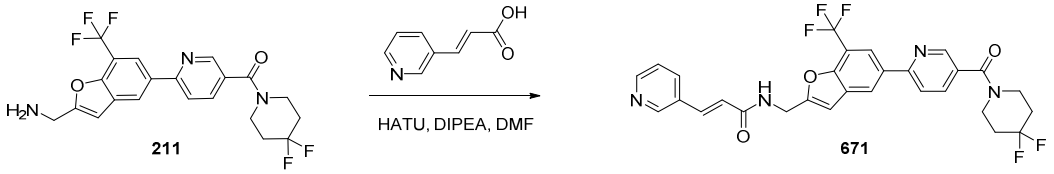
[00732] Síntesis de 3-(3-aminoisoquinolin-7-il)acrilato de (*E*)-etilo (259): se agregaron 7-bromoisoquinolin-3-amina (**258**) (450 mg, 2.0 mmol), acrilato de etilo (300 mg, 3.0 mmol), $Pd(OAc)_2$ (45 mg, 0.2 mmol), trio-tolilfosfina (122 mg. 0.4 mmol), y DIPEA (516 mg, 4.0 mmol) en DMF (4 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 100 ℃ durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (20 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc 10%/éter de petróleo) para proporcionar 3-(3-aminoisoquinolin-7-il)acrilato de (*E*)-etilo (**259**) como un sólido blanco (400 mg, 83% de rendimiento). LCMS: *m/z* 243.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.34 min.

[00733] Síntesis de ácido (*E*)-3-(3-aminoisoquinolin-7-il)acrílico (260): se agregaron 3-(3-aminoisoquinolin-7-il)acrilato de (*E*)-etilo (**259**); (400 mg, 1.7 mmol) y LiOH (200 mg, 8.3 mmol) en una mezcla de THF (10 mL) y H_2O (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70 ℃ durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar THF, se diluyó con agua (10 mL), se neutralizó con HCl 2N hasta alcanzar un pH = 3 y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4

anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 200 mg de ácido (*E*)-3-(3-aminoisoquinolin-7-il)acrílico (**260**) como un sólido blanco, que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (57% de rendimiento). LCMS: *m/z* 215.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.09 min.

[00734] Síntesis de (*E*)-3-(3-aminoisoquinolin-7-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (670): se disolvió (6-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**211**) (75 mg, 0.17 mmol) en DMF (3 mL) y ácido (*E*)-3-(3-aminoisoquinolin-7-il)acrílico (**260**) (35 mg, 0.16 mmol) se agregó a 0 °C. Se agregó por goteo HATU (122 mg, 0.32 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (62 mg, 0.48 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 53 mg de (*E*)-3-(3-aminoisoquinolin-7-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(670)** (52% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.81-8.69 (m, 4H), 8.41 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.75 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.55-3.44 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 4H). LCMS: *m/z* 636.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.46 min.

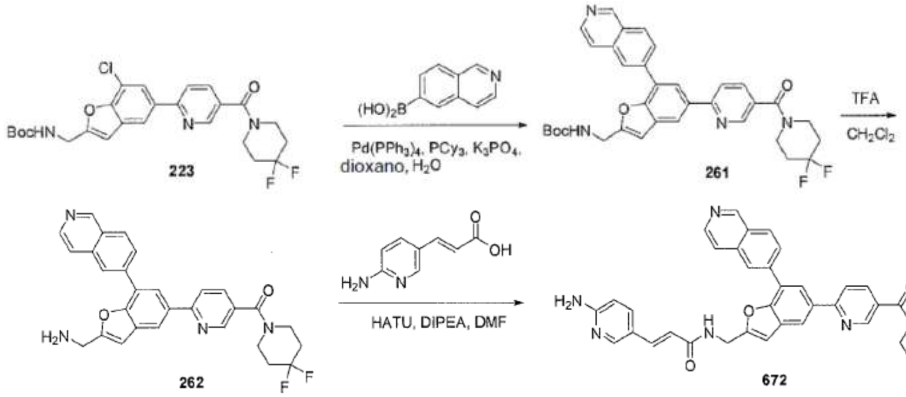
Síntesis de (*E*)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (671).



[00735] Se sintetizó (*E*)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-

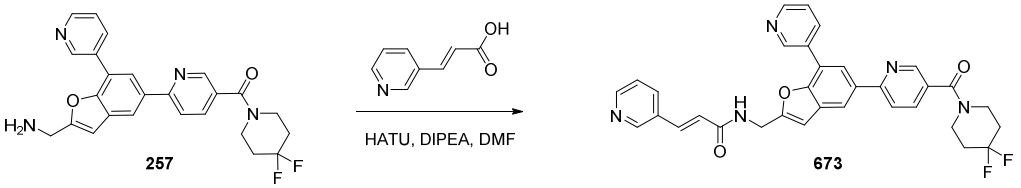
il)acrilamina (**671**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento: 75%. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01-7.88 (m, 2H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.87-3.49 (m, 4H), 2.11-1.91 (m, 4H). LCMS: *m/z* 571.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.50 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(isoquinolin-6-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (672).



[00736] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(isoquinolin-6-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**672**) de manera similar a la del Ejemplo (**658**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67-9.59 (m, 1H), 8.89-8.73 (m, 3H), 8.68-8.61 (m, 1H), 8.54-8.42 (m, 5H), 8.30-8.00 (m, 6H), 7.48 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 3.82-3.46 (m, 4H), 2.18-2.03 (m, 4H). LCMS: *m/z* 645.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.70 min.

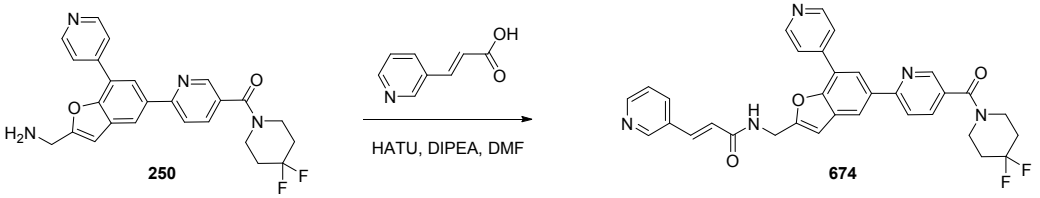
Síntesis de (*E*)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(piridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (673).



257 673

[00737] Se sintetizó (*E*)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(piridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (**673**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento: 17%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.81-8.75 (m, 2H), 8.69-8.64 (m, 1H), 8.59-8.53 (m, 1H), 8.46 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.05-7.96 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.55 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.82 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.81-3.46 (m, 4H), 2.17-2.01 (m, 4H). LCMS: *m/z* 580.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.71 min.

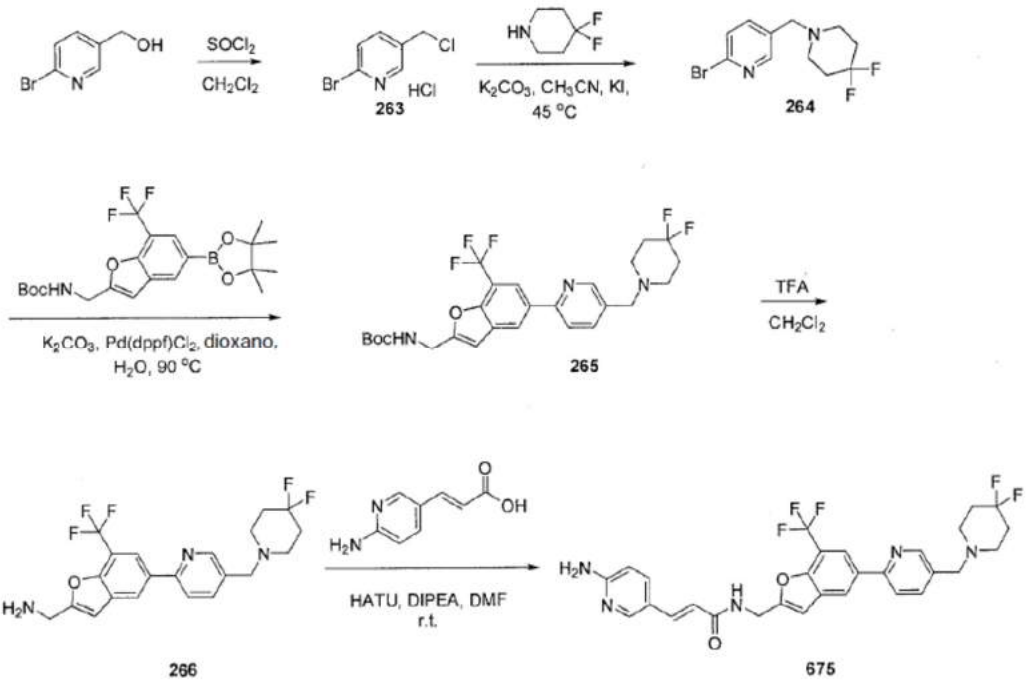
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(piridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (674).



250 674

[00738] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(piridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**674**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento: 10%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94-8.88 (m, 1H), 8.81-8.73 (m, 4H), 8.60-8.47 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.08-7.96 (m, 4H), 7.56 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.50-7.41 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.83 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.82-3.45 (m, 4H), 2.09 (s, 4H). LCMS: *m/z* 580.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.70 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (675).



[00739] Síntesis de hidrocloruro de 2-bromo-5-(clorometil)piridina (264): se disolvió (6-bromopiridin-3-il)metanol (**1)** (1.0 g, 5.3 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL), se agregó por goteo $SOCl_2$ (3 mL, 42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-bromo-5-(clorometil)piridina hidrocloruro de (**263**) como un sólido blanco (1.3 g, 98% de rendimiento). LCMS: *m/z* 205.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.78 min.

[00740] Síntesis de 2-bromo-5-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piridina (264): se agregaron hidrocloruro de 2-bromo-5-(clorometil)piridina (**263**) (1.3 g, 5.2 mmol), 4,4-difluoro piperidina (692 mg, 5.7 mmol), K_2CO_3 (3.6 g, 26 mmol) y KI (86 mg, 0.52 mol) en CH_3CN (15 mL). La mezcla de reacción se calentó a 45 ˚C durante 6 h. El análisis LC-MS indicó

que la reacción se había completado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó EtOAc (100 mL), se lavó con H_2O (100 mL), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 2-bromo-5-((4,4-difluoropiperidin-1-il) metil)piridina (**264**) como un sólido blanco, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (1.3 g, 85% de rendimiento). LCMS: *m/z* 291.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.77 min.

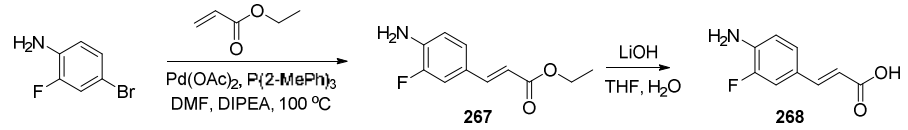
[00741] Síntesis de (5-(5-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (265): 2-bromo-5-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piridina (**264**) 190 mg, 0.65 mmol), *terc*-butil(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato (300 mg, 0.68 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (48 mg, 0.065 mmol), y K_2CO_3 (180 mg, 1.3 mmol) se agregaron en una mezcla de dioxano (15 mL) y H_2O (0.3 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 90 ℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 h. El análisis LC-MS indicó que la reacción se había completado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL X 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc 30%/éter de petróleo) para proporcionar (5-(5-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran -2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**265**) como un sólido blanco (40 mg, 24% de rendimiento). LCMS: *m/z* 526.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.48 min.

[00742] Síntesis de (5-(5-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metanamina (266): se disolvió (5-(5-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran -2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**264**) (40 mg, 0.076 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL), y TFA (1 mL) se agregó por goteo a temperatura

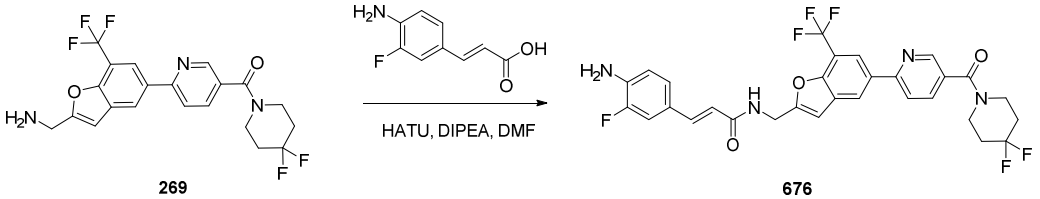
ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Se constató mediante Tlc que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar (5-(5-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metanamina (**266**), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (35 mg, 99% de rendimiento). LCMS: *m/z* 426.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.81 min.

[00743] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (675): (5-(5-((4,4-Difluoropiperidin-1-il)metil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metanamina (**266)** (35 mg, 0.076 mmol), ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il) acrílico (16 mg, 0.1 mmol), HATU (0.11 mol), y DIPEA (59 mg, 0.46 mmol) se agregaron en DMF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. sin procesamiento para proporcionar (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(675)** como un sólido blanco (10 mg, 23% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69-8.60 (m, 3H), 8.34 (s, 1H), 8.11-8.06 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.51-6.40 (m, 4H), 4.62 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.56-2.51 (m, 4H), 2.03-1.92 (m, 4H). LCMS: *m/z* 572.5 $[M+H]^+$; t_R = 1.90 min.

Síntesis de (*E*)-3-(4-amino-3-fluorofenil)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (676).



267 268



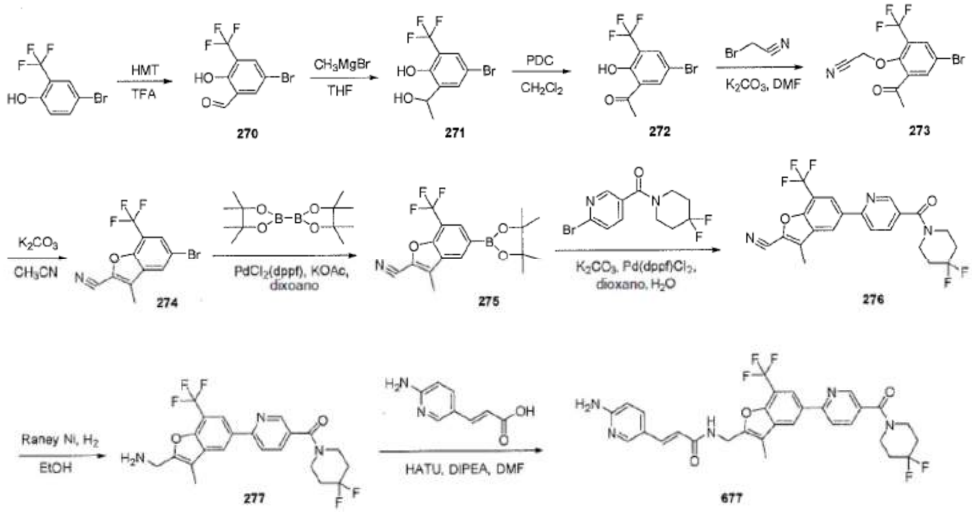
269 676

[00744] Síntesis de 3-(4-amino-3-fluorofenil)acrilato de (*E*)-etilo (267): se sintetizó 3-(4-amino-3-fluorofenil)acrilato de (*E*)-etilo (**267**) de manera similar a la del Intermediario (**259**), Rendimiento: 95%. LCMS: *m/z* 210.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.59 min.

[00745] Síntesis de ácido (*E*)-3-(4-amino-3-fluorofenil)acrílico (268): se sintetizó ácido (*E*)-3-(4-amino-3-fluorofenil)acrílico (**268**) de manera similar a la del Intermediario (**260**), Rendimiento: 87%. LCMS: *m/z* 182.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.30 min.

[00746] Síntesis de (*E*)-3-(4-amino-3-fluorofenil)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (676): se sintetizó (*E*)-3-(4-amino-3-fluorofenil)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**676**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento: 6%. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.67 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.75 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.53-3.44 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 4H). LCMS: *m/z* 603.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.90 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-3-metil-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (677).



[00747] Síntesis de 5-bromo-2-hidroxi-3-(trifluorometil)benzaldehído (270): se disolvió 4-bromo-2-(trifluorometil)fenol (20 g, 83 mmol) in CF_3CO_2H (100 mL), hexametilenotetramina (23.2 g, 166 mmol) se agregó en porciones durante 10 min. La mezcla se agitó a 90°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. H_2O (100 mL) se agregó seguido de 50% H_2SO_4 (60 mL). La mezcla se agitó durante 2h. Se agregó H_2O (100 mL), el precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar en bruto 5-bromo-2-hidroxi-3-(trifluorometil)benzaldehído (**270**) como un sólido amarillo (12.5 g, 56% de rendimiento), que se utilizó directamente. LCMS: *m/z* 271.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.58 min.

[00748] Síntesis de 4-bromo-2-(1-hidroxietil)-6-(trifluorometil)fenol (271): se disolvió 5-bromo-2-hidroxi-3-(trifluorometil)benzaldehído (**270)** (12.5 g, 46 mmol) en THF (100 mL), se agregó por goteo CH_3MgBr (38.3 mL, 115 mmol, 3M en éter dietílico) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 1h, se inactivó con NH_4Cl solución acuosa (100 mL), se extrajo con EtOAc (200 mL X 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 6%/éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-2-(1-hidroxietil)-6-(trifluorometil)fenol (**271**) como un sólido amarillo (7.5 g, 57% de rendimiento). LCMS: *m/z* 269.2 $[M\text{-}OH]^+$; t_R =1.70 min.

[00749] Síntesis de 1-(5-bromo-2-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)etanona (272): se agregó PDC (11.8 g, 315 mmol) a una solución agitada de 4-bromo-2-(1-hidroxietil)-6-(trifluorometil)fenol (**271**) **(**6.0 g, 21 mmol) en CH_2Cl_2 (260 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h, y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 6%/éter de petróleo) para proporcionar 1-(5-bromo-2-hidroxi-3-(trifluorometil) fenil) etanona (**272**) como un sólido blanco (300 mg, 6% de rendimiento). LCMS: *m/z* 285.0 $[M+H]^+$; t_R =1.70 min.

[00750] Síntesis de 2-(2-acetil-4-bromo-6-(trifluorometil)fenoxi)acetonitrilo (273): se disolvió 1-(5-bromo-2-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)etanona (**271**); (300 mg, 1.06 mmol) en DMF (4 mL). K_2CO_3 (293 mg, 2.1 mmol) y se agregó 2-bromoacetonitrilo (0.1 mL, 1.4 mmol). La mezcla se agitó a 40℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 2h. La mezcla se vertió en agua (10 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL X 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró, y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 6%/éter de petróleo) para proporcionar 2-(2-acetil-4-bromo-6-(trifluorometil)fenoxi) acetonitrilo (**268**) como un sólido blanco (150 mg, Rendimiento 44%). LCMS: *m/z* 322.0 $[M+H]^+$; t_R =1.66 min.

[00751] Síntesis de 5-bromo-3-metil-7-(trifluorometil)benzofuran-2-carbonitrilo (274): 2-(2-Acetil-4-bromo-6-(trifluorometil)fenoxi)acetonitrilo (**273**); (150 mg, 0.46 mmol) se disolvió en CH_3CN (4 mL). K_2CO_3 (254 mg, 1.84 mmol) se agregó. La mezcla se agitó a 95℃ durante 18 h, se concentró, y se purificó mediante cromatografía de gel

de sílice (EtOAc 6%/éter de petróleo) para proporcionar 5-bromo-3-metil-7-(trifluorometil)benzofuran-2-carbonitrilo (**274**) como un sólido blanco (60 mg, 43% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 2.48 (s, 3H).

[00752] Síntesis de 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(triflu orometil) benzofuran-2-carbonitrilo (275): se agregaron 5-bromo-3-metil-7-(trifluorometil)benzofuran-2-carbonitrilo (**274**); (60 mg, 0.2 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (76 mg, 0.3 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (15 mg, 0.02mmol), y acetato de potasio (39 mg, 0.4 mmol) en 3 mL de dioxano y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 100 ^{0}C bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 20%/éter de petróleo) para proporcionar 60 mg de 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil) benzofuran-2-carbonitrilo (**275**) como un sólido blanco (85% de rendimiento). LCMS: *m/z* 352.1 $[M+H]^+$; t_R = 2.01 min.

[00753] Síntesis de 5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-3-metil-7- (trifluorometil)benzofuran-2-carbonitrilo (276): se agregaron 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil) benzofuran-2-carbonitrilo (**275**) (60 mg, 0.17 mmol), (6-bromopiridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (61 mg, 0.2 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (13 mg, 0.02 mmol), y K_2CO_3 (47 mg, 0.34 mmol) en una mezcla de dioxano (3 mL) y agua (0.2 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 100^{0}C bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 10%/éter de petróleo) para proporcionar 40 mg de 5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-3-metil-7-

(trifluorometil) benzofuran-2-carbonitrilo (**276**) como un sólido blanco (Rendimiento 53%). LCMS: *m/z* 450.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.81 min.

[00754] Síntesis de (6-(2-(aminometil)-3-metil-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il) piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metadona (277): Una solución de 5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-3-metil-7-(trifluorometil) benzofuran-2-carbonitrilo (**276)** (40 mg, 0.09 mmol), Raney Ni (5 mg) en C_2H_5OH (5 mL) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró para proporcionar (6-(2-(amino metil)-3-metil-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropipe ridin-1-il)metadona (**277**) como un sólido blanco (20 mg, Rendimiento 50%). LCMS: *m/z* 454.2 $[M+H]^+$; t_R =1.83 min.

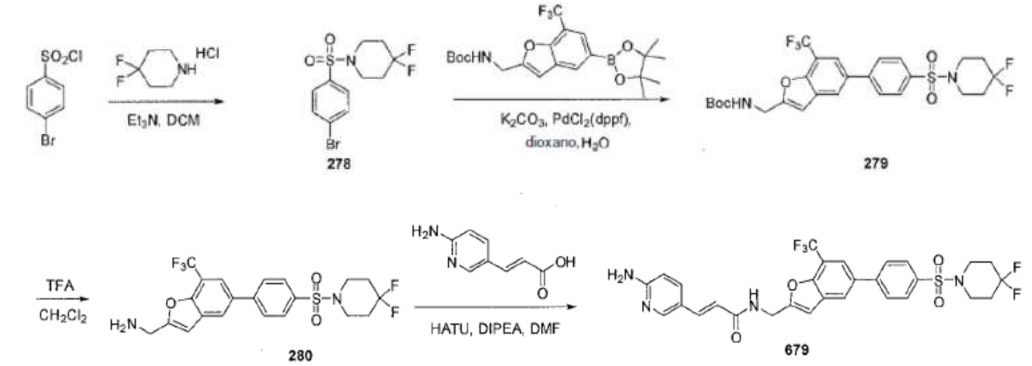
[00755] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-3-metil-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida (677): se disolvió (6-(2-(aminometil)-3-metil-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)piridin-3-il) (4,4-difluoropiperidin-1-il)metadona (**277**) (20 mg, 0.04 mmol) en DMF (3 mL) y se agregó ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (8 mg, 0.05 mmol) a 0 °C. Se agregó HATU (23 mg, 0.06 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (8 mg, 0.08 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. sin procesamiento para proporcionar 5 mg de ((*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-3-metil-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acril amida **(677),** Rendimiento : 21%. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83-8.76 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07-8.01 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.53-3.44 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.15-2.03 (m, 4H). LCMS: *m/z* 600.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.43 min.

[00756] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)prop-2-enotioamida (678).



Se disolvió (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**585**) (293 mg, 0.5 mmol) y reactivo de Lawesson (404 mg, 1 mmol) en tolueno (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, que se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 3 mg de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)prop-2-enotioamida **(678),** Rendimiento: 1%. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67-7.34 (m, 8H), 7.01-5.97 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 4.55-4.87 (m, 2H), 3.87-3.76 (m, 2H), 2.34-2.01 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H). LCMS: *m/z* 618.2 $[M+H]^+$, t_R = 2.00 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (679).



[00757] Síntesis de 1-(4-bromofenilsulfonil)-4,4-difluoropiperidina (278): se disolvió cloruro de 4-bromobenceno-1- sulfonilo (2.5 g, 10 mmol) en DCM (30 mL) y se agregó trietilamina (3 g, 30 mmol). Se agregó hidrocloruro de 4,4-difluoropiperidina (1.8 g, 12 mmol) a 0 ^{0}C (baño de hielo). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2.9 g de 1-(4-bromofenilsulfonil)-4,4-difluoropiperidina (**278**), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (87% de rendimiento). LCMS: *m/z* 340.0 $[M+H]^+$, t_R = 1.73 min.

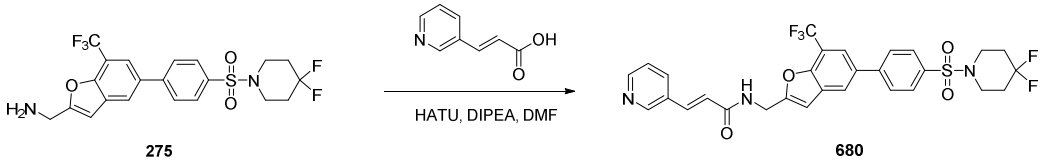
[00758] Síntesis de (5-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-ilsulfonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (279): se agregaron 1-(4-bromofenilsulfonil)-4,4-difluoropiperidina (**278**) (1.5 g, 4.4 mmol), (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (2.1 g, 4.8 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.36 g, 0.44 mmol), y K_2CO_3 (1.8 g, 13.2 mmol) a una mezcla de dioxano (30 mL) y agua (6 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 90 ^{0}C bajo atmósfera de nitrógeno durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 10-30%/éter de petróleo) para proporcionar 1.5 g de (5-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-ilsulfonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**279**) como un sólido blanco (58% de rendimiento). LCMS: *m/z* 575.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.86 min.

[00759] Síntesis de (5-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-ilsulfonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metanamina (280): se disolvió (5-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-ilsulfonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**279**) 1 g, 3.1 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL). TFA (5 mL) se agregó por goteo a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar (5-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-ilsulfonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metanamina (**280**), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (580 mg, 70% de rendimiento). LCMS: *m/z* 475.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.44 min.

[00760] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (679): se disolvió (5-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-ilsulfonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metanamina (**280**) (250 mg, 0.53 mmol) en DMF (4 mL) y se agregó ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (95 mg, 0.58 mmol) a 0 °C. Se agregó por goteo HATU (222 mg, 0.58 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (205 mg, 1.6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó HPLC prep. para proporcionar 70 mg de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(679)** (21% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88-8.82 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09-7.84 (m, 8H), 7.45 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.02-6.90 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.68-4.61 (m, 2H), 3.19-3.07 (m, 4H), 2.16-2.03 (m, 4H). LCMS: *m/z* 621.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.91 min.

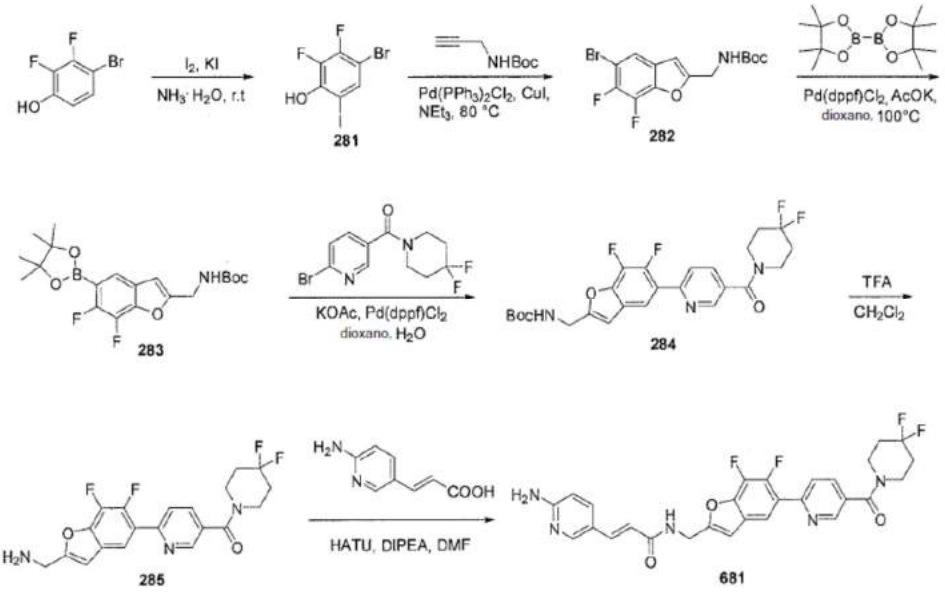
Síntesis de (*E*)-*N*-((5-(4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (680).



[00761] Se sintetizó (*E*)-*N*-((5-(4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (**680**) de manera similar a la del Ejemplo (**677**), Rendimiento: 24%. ^{1}H RMN

(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99-8.94 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.68-8.60 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20-8.14 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.87 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.18-3.11 (m, 4H), 2.14-2.06 (m, 4H). LCMS: m/z 606.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.96 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-6,7-difluorobenzofuran-2-il)metil)acrilamina (681).



[00762] Síntesis de 4-bromo-2,3-difluoro-6-yodofenol (281): se disolvió 4-bromo-2,3-difluorofenol (2 g, 9.7 mmol) en 100 mL de NH_4OH. Una solución de KI (4.8 g, 29 mmol) y se agregó I_2 (2.5 g, 9.7 mmol) en 50 mL de H_2O a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente up a 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ˚C (baño de hielo), se neutralizó con HCl (conc.) hasta un pH ~ 6-7; se extrajo con EtOAc (200 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. ac. de bisulfato de sodio, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 2.8 g de 4-bromo-2,3-difluoro-6-yodofenol (**281**) como un sólido amarillo (85% de rendimiento). LCMS: m/z t_R = 1.31 min.

[00763] Síntesis de (5-bromo-6,7-difluorobenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (282): se agregaron 4-bromo-2,3-difluoro-6-yodofenol (**281)** (2 g, 5.9 mmol), prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (1.1 g, 7.1 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.6 g, 0.9 mmol), CuI (0.17 g, 0.9 mmol) en 30 mL de trietilamina y se desgasificó. La mezcla de reacción se sometió a reflujo at 80 ℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (5% EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 1.7 g de (5-bromo-6,7-difluorobenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**282**) como un sólido amarillo claro (80% de rendimiento). LCMS: *m/z* 384.3 $[M+Na]^+$, t_R = 2.13 min.

[00764] Síntesis de (6,7-difluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (283): se agregaron (5-bromo-6,7-difluorobenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**282**) (500 mg, 1.4 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (534 mg, 2.2 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (190 mg, 0.2 mmol), y acetato de potasio (280 mg, 2.8 mmol) en 10 mL de dioxano y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 100 ^{0}C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 10%/éter de petróleo) para proporcionar 0.4 g de (6,7-difluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**283**) como un sólido blanco (70% de rendimiento). LCMS: *m/z* t_R = 1.87 min.

[00765] Síntesis de (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-6,7-difluorobenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (284): se agregaron (6,7-difluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**283)** (0.4 g,

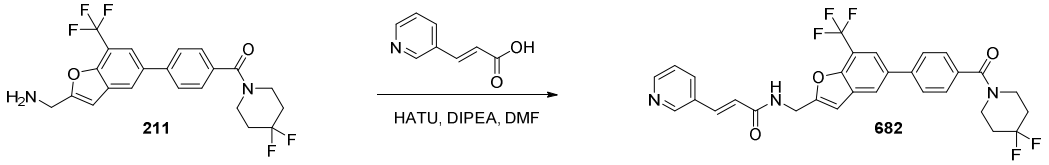
0.96 mmol), (6-bromopiridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (0.29 g, 0.96 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.11 g, 0.14 mmol), y K_2CO_3 (0.26 g, 1.92 mmol) en una mezcla de dioxano (10 mL) y agua (1 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 100 ^{0}C bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 50%/éter de petróleo) para proporcionar 0.38 g de (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-6,7-difluorobenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**284**) como un sólido blanco (Rendimiento 80%). LCMS: *m/z* 508.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.96 min.

[00766] Síntesis de (6-(2-(aminometil)-6,7-difluorobenzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (285): se disolvió (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-6,7-difluorobenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**284**) (100 mg, 0.2 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). Se agregó por goteo TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar la (6-(2-(aminometil)-6,7-difluorobenzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona en bruto (**285**), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (81 mg, 100% de rendimiento). LCMS: *m/z* 408.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.22 min.

[00767] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-6,7-difluorobenzofuran-2-il)metil)acrilamina (681): se disolvió (6-(2-(aminometil)-6,7-difluorobenzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**285**) (81 mg, 0.2 mmol) en DMF (2 mL) y se agregó ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (33 mg, 0.2 mmol) a 0 °C. Se agregó por goteo HATU (152 mg, 0.4 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (52 mg, 0.4 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC

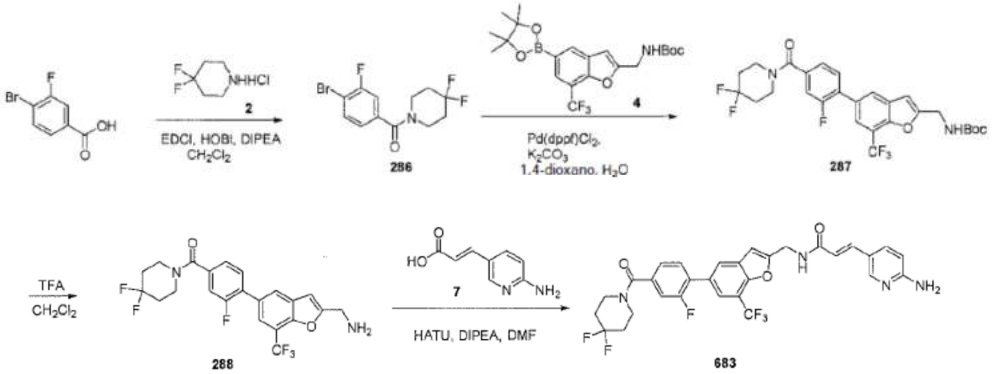
prep. para proporcionar 23 mg de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-6,7-difluorobenzofuran-2-il)metil)acrilamina **(681)** (20% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96-8.76 (m, 2H), 8.32-7.82 (m, 7H), 7.45 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.08-6.89 (m, 2H), 6.60 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.68-4.58 (m, 2H), 3.82-3.71 (m, 2H), 3.56-3.42 (m, 2H), 2.15-2.02 (m, 4H). LCMS: *m/z* 554.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.71 min.

Síntesis de (*E*)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (682).



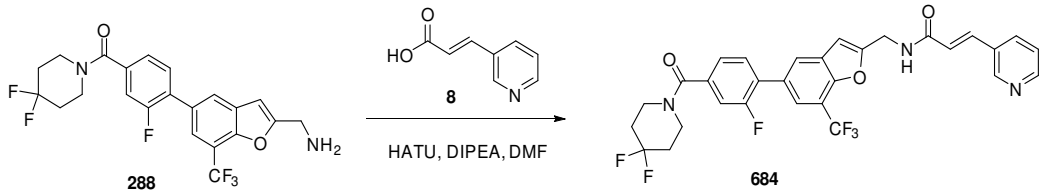
[00768] Se sintetizó (*E*)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (**682**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento: 31%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.62-8.53 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06-8.00 (m, 1H), 7.91-7.81 (m, 3H), 7.61-7.52 (m, 3H), 7.49-7.43 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.84 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.78-3.43 (m, 4H), 2.16-1.96 (m, 4H). LCMS: *m/z* 569.9 $[M+H]^+$, t_R = 2.03 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (683).



[00769] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**683**) de manera similar a la del Ejemplo (**538**). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.63-8.55 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94-7.86 (m, 1H), 7.78-7.65 (m, 3H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.01-6.91 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.98-3.81 (m, 2H), 3.73-3.57 (m, 2H), 2.20-1.99 (m, 4H). LCMS: *m/z* 603.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.44 min.

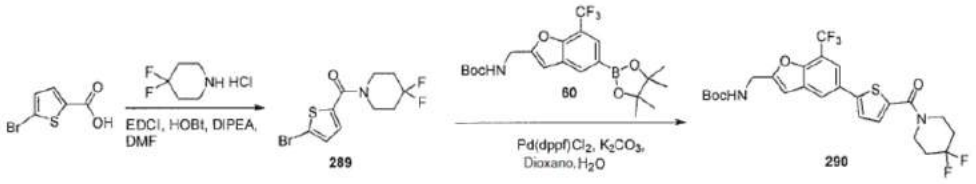
Síntesis de (*E*)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (684).

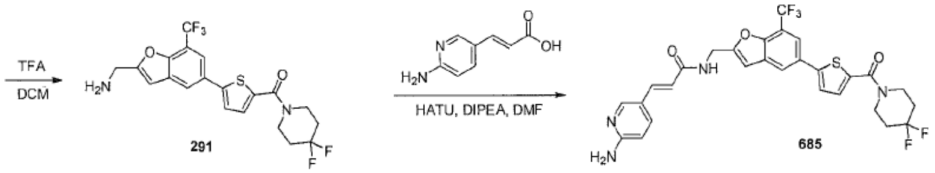


[00770] Se sintetizó (*E*)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (**684**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento: 37%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02-8.84 (m, 2H), 8.70-8.61 (m, 1H), 8.29-8.12 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.68-7.55 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.01

(s, 1H), 6.92-6.83 (m, 1H), 4.67 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.82-3.65 (m, 2H), 3.54-3.35 (m, 2H), 2.15-1.99 (m, 4H). LCMS: *m/z* 588.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.58 min.

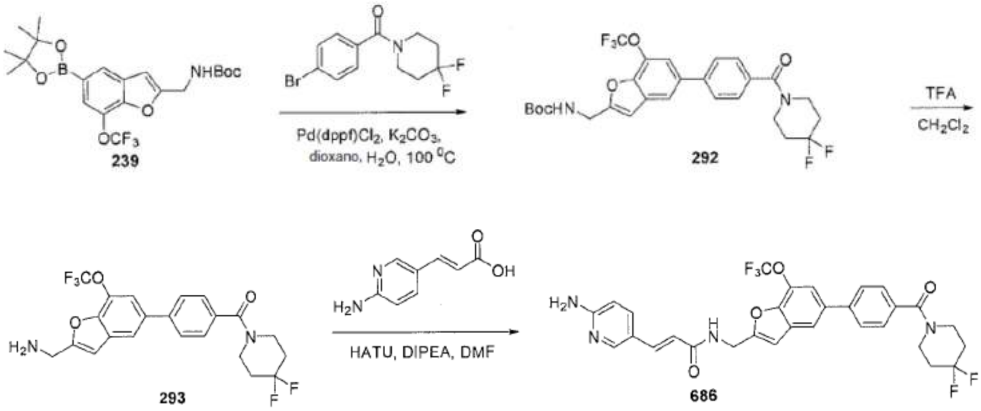
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)tiofen-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (685).





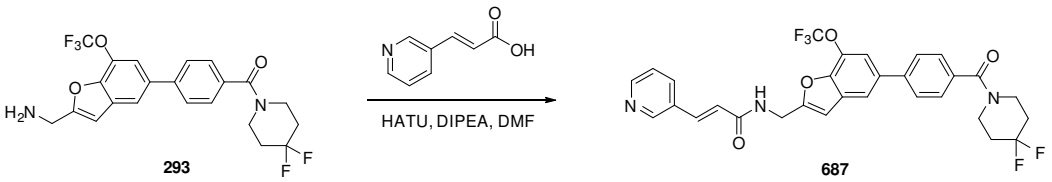
[00771] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)tiofen-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**685**) de manera similar a la del Ejemplo (**521**). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.95-3.89 (m, 4H), 2.18-2.07 (m, 4H). LCMS: *m/z* 591.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.84 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometoxi)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (686).



[00772] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometoxi)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**688**) de manera similar a la del Ejemplo (**663**) utilizando los reactivos indicados. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.68-7.54 (m, 4H), 7.35 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.53-6.31 (m, 4H), 4.60 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.79-3.42 (m, 4H), 2.13-1.98 (m, 4H). LCMS: *m/z* 601.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.84 min.

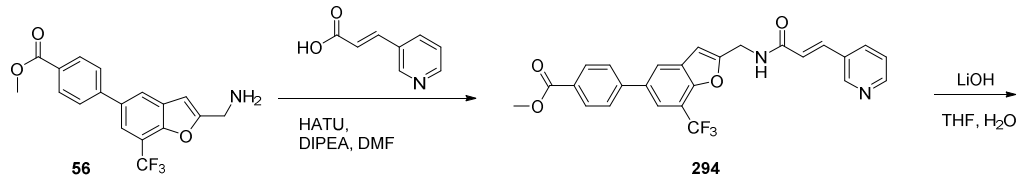
Síntesis de (*E*)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometoxi)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (687).



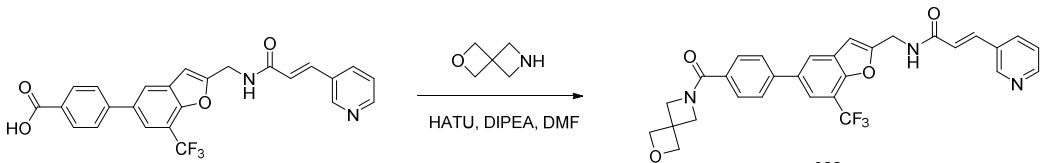
[00773] Se sintetizó (*E*)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometoxi)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (**687**) utilizando los reactivos de reacción indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento: 27%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.60-8.53 (m, 1H), 8.05-7.98 (m, 2H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.60-7.43 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 6.82 (d, *J*

= 16 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.79-3.41 (m, 4H), 2.14-1.97 (m, 4H). LCMS: *m/z* 586.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.88 min.

Síntesis de (*E*)-*N*-((5-(4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (688).



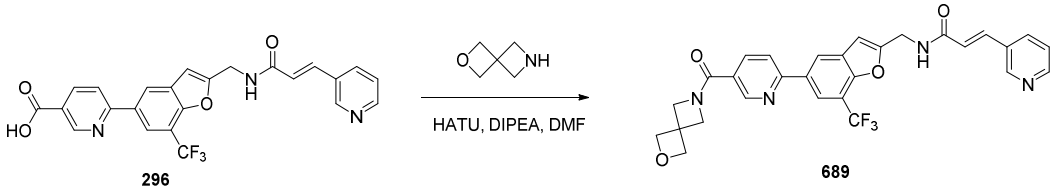
56 294



295 688

[00774] Se sintetizó (*E*)-*N*-((5-(4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (**688**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**517**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9.03-8.85 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.30-8.18 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.68-7.55 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.75-4.63 (m, 6H), 4.53 (s, 2H), 4.24 (s, 2H). LCMS: *m/z* 548.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.39 min.

Síntesis de (*E*)-*N*-((5-(5-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (689).

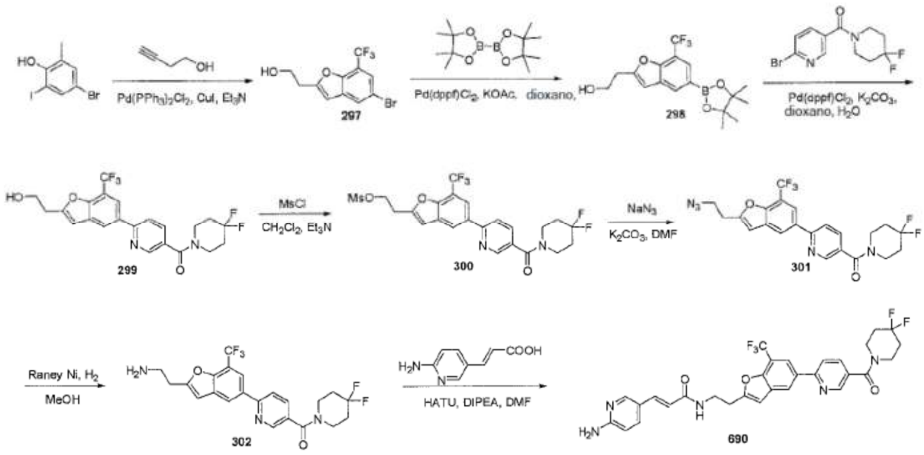


296 689

[00775] Se sintetizó (*E*)-*N*-((5-(5-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-

il)acrilamina (**689**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento (22%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98-8.88 (m, 2H), 8.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60-8.53 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.14-8.10 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.84 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.75-4.62 (m, 6H), 4.58 (s, 2H), 4.26 (s, 2H). LCMS: m/z 549.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.61 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-(2-(5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)etil)acrilamina (690).



[00776] Síntesis de 2-(5-bromo-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)etanol (297): se agregaron 4-bromo-2-yodo-6-(trifluorometil)fenol (20 g, 55 mmol), but-3-in-1-ol (3.9 g, 55 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3.9 g, 5.5 mmol), CuI (1.1 g, 5.5 mmol) en 400 mL de trietilamina y se desgasificó. La mezcla de reacción se sometió a reflujo at 80 ^{0}C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 10%/éter de petróleo) para proporcionar 13.5 g de 2-(5-bromo-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)etanol (**297**) como un sólido amarillo claro (80% de rendimiento). LCMS: t_R = 1.94 min.

[00777] Síntesis de 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)etanol (298): se agregaron 2-(5-bromo-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)etanol (**297**) (10 g, 32.5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (12.4 g, 48.8 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (2.4 g, 3.3 mmol), y acetato de potasio (6.4 g, 65 mmol) en 200 mL de dioxano y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 80 ^{0}C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 10%/éter de petróleo) para proporcionar 9 g de 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)etanol (**298**) como un sólido blanco (80% de rendimiento). LCMS: *m/z* 357.1, t_R = 1.86 min.

[00778] Síntesis de (4,4-difluoropiperidin-1-il)(6-(2-(2-hidroxietil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)piridin-3-il)metanona (299): se agregaron 2-(5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)etanol (**298)** (8 g, 22.5 mmol), (6-bromopiridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (6.9 g, 22.5 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1.6 g, 2.3 mmol), y K_2CO_3 (3.5 g, 25 mmol) en una mezcla de dioxano (150 mL) y agua (15 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 80 ^{0}C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 50%/éter de petróleo) para proporcionar 9 g de (4,4-difluoropiperidin-1-il)(6-(2-(2-hidroxietil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)piridin-3-il)metanona (**299**) como un sólido blanco (Rendimiento 90%). LCMS: *m/z* 455.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.82 min.

[00779] Síntesis de 2-(5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)etil metanosulfonato

(300): se disolvió (4,4-difluoropiperidin-1-il)(6-(2-(2-hidroxietil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)piridin-3-il)metanona (**299**); (3 g, 6.6 mmol) en DCM (50 mL) y se agregó trietilamina (1.3 g, 13.2 mmol). Se agregó por goteo cloruro de metanosulfonilo (0.75 g, 6.6 mmol) a 0 ^{0}C (baño de hielo) durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3.3 g de 2-(5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)etil metanosulfonato (**300**), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (95% de rendimiento). LCMS: *m/z* 533.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.67 min.

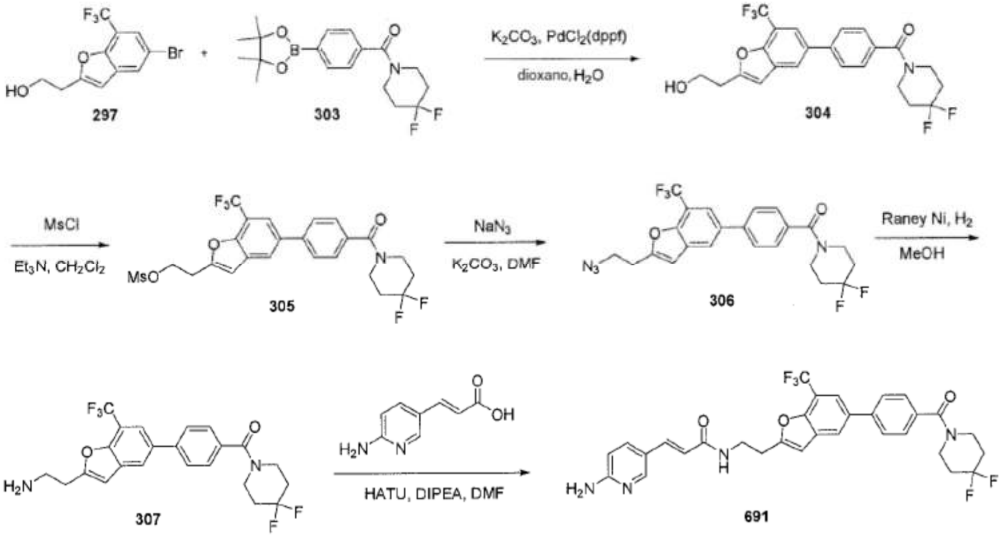
[00780] Síntesis de (6-(2-(2-azidoetil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (301): se disolvió metanosulfonato de 2-(5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)etilo (**300**; 1 g, 1.9 mmol) en 20 mL de DMF. Se agregaron NaN_3 (0.4 g, 5.7 mmol) y K_2CO_3 (0.5 g, 3.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 ˚C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua helada (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL X 3), se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 0.8 g de (6-(2-(2-azidoetil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**301**) como un sólido amarillo, que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (90% de rendimiento). LCMS: *m/z* 480.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.80 min.

[00781] Síntesis de (6-(2-(2-aminoetil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (302).: se disolvió (6-(2-(2-azidoetil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**301**; 200 mg, 0.42 mmol) en metanol (10 mL). Se agregó Ni 10% Raney (50% húmedo) (0.3 g) e hidrógeno

gaseoso y se purgó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 170 mg de (6-(2-(2-aminoetil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**302**), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (90% de rendimiento). LCMS: *m/z* 454.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.33 min.

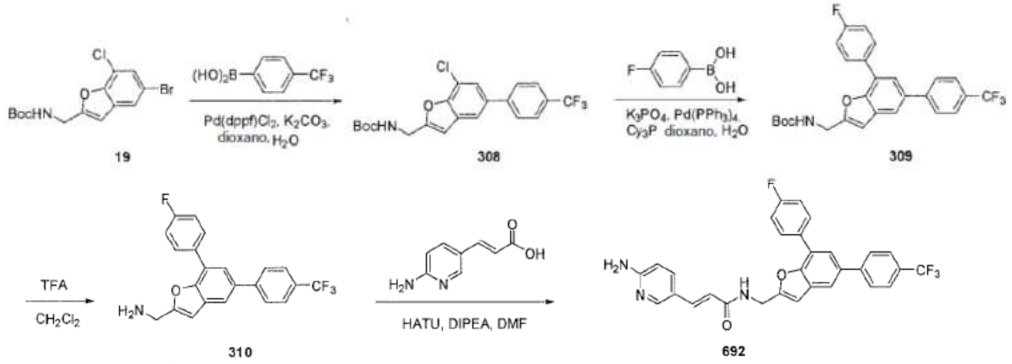
[00782] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-(2-(5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)etil)acrilamina (690). Se disolvió (6-(2-(2-aminoetil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**302**; 50 mg, 0.11 mmol) en DMF (2 mL) y ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (18 mg, 0.11 mmol) se agregó a 0 °C. Se agregó por goteo HATU (84 mg, 0.22 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (28 mg, 0.22 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó HPLC prep. para proporcionar 38 mg de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-(2-(5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)etil)acrilamina **(690)** (58% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82-8.76 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 8.13-8.00 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.00-3.87 (m, 2H), 3.77 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.19 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 2.21-2.03 (m, 4H). LCMS: *m/z* 600.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.40 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-(2-(5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)etil)acrilamina (691).



[00783] Se preparó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-(2-(5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)etil)acrilamina (**691**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**690**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41-8.15 (m, 5H), 8.09 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.87-7.79 (m, 3H), 7.58 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3.80-3.45 (m, 6H), 3.08 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 2.15-1.98 (m, 4H). LCMS: *m/z* 599.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.47 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-fluorofenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (692).



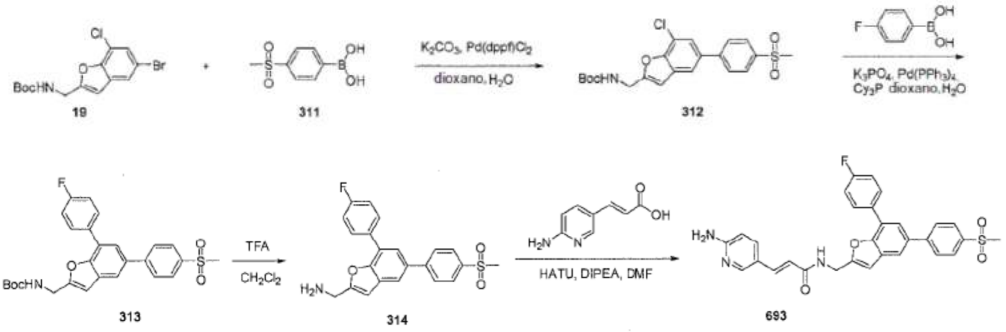
[00784] Síntesis de (7-cloro-5-(4-(trifluorometil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (308): (7-cloro-5-(4-(trifluorometil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**308**) se sintetizó utilizando el Procedimiento General 2. Rendimiento: 91%. LCMS: *m/z* 448.1 $[M+Na]^+$, t_R = 1.95 min.

[00785] Síntesis de (7-(4-fluorofenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (309): se sintetizó (7-(4-fluorofenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**309**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 2 Rendimiento: 61%. LCMS: *m/z* 508.1 $[M+Na]^+$, t_R = 1.99 min.

[00786] Síntesis de (7-(4-Fluorofenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)benzofuran-2-il)metanamina (310): se sintetizó (7-(4-Fluorofenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)benzofuran-2-il)metanamina (**310**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 3. Rendimiento: 98%. LCMS: *m/z* 369.0 $[M-NH_2]^+$, t_R = 1.56 min.

[00787] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-fluorofenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (692): se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-fluorofenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**692**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento: 45%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 8.11-7.99 (m, 5H), 7.96 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.86-7.76 (m, 3H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.44-7.31 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.50-6.39 (m, 4H), 4.60 (d, *J* = 6 Hz, 2H). LCMS: *m/z* 532.2 $[M+H]^+$, t_R = 2.05 min.

[00788] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (693).



[00789] Síntesis de (7-cloro-5-(4-(metilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (312): se agregaron (5-bromo-7-clorobenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**19**, 500 mg, 1.9 mmol), ácido 4-(metilsulfonil)fenilborónico (**311**, 460 mg, 2.3 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (163 mg, 0.2 mmol) y K_2CO_3 (787 mg, 5.7 mmol) en una mezcla de dioxano (30 mL) y H_2O (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a 95°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 12 h. LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 0-30%/éter de petróleo) para proporcionar (7-cloro-5-(4-(metilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**312**), (450 mg, 54% de rendimiento) como un sólido amarillento. LCMS: *m/z* 458.0 $[M+23]^+$, t_R = 1.73 min.

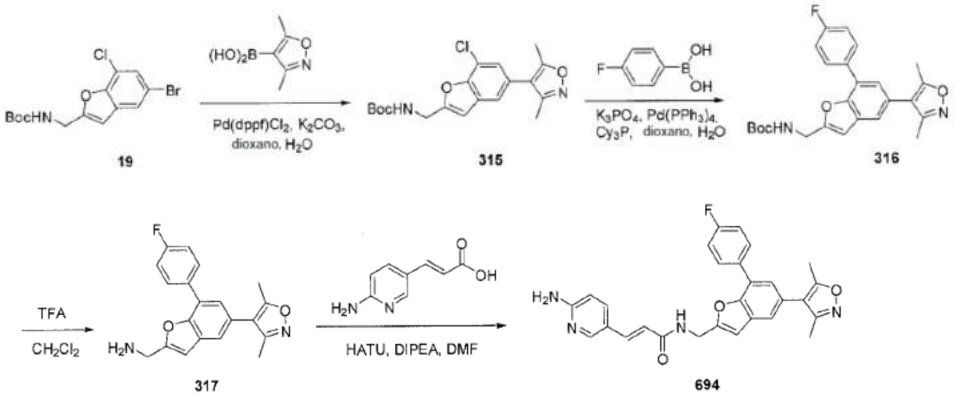
[00790] Síntesis de (7-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (313): se agregaron (7-cloro-5-(4-(metilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**312**, 220 mg, 0.5 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (84 mg, 0.6 mmol), $Pd(PhP_3)_4$ (58 mg, 0.05 mmol), PCy_3 (14 mg, 0.05mmol) y K_3PO_4 (320 mg, 1.5 mmol) en una mezcla de dioxano (2 mL) y H_2O (0.2 mL). La mezcla se calentó hasta 140°C bajo microondas durante 1.5 h. La mezcla de reacción se

enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 0-20%/éter de petróleo) para proporcionar (7-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**313**), (200 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS: *m/z* 518.0 $[M+23]^+$, t_R = 1.79 min.

[00791] Síntesis de (7-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metanamina (314): se disolvió (7-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**313**, 200 mg, 0.4 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL). Se agregó TFA (4 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15°C durante 2 h, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar la (7-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metanamina en bruto (**314**), (160 mg, 100% de rendimiento), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LCMS: *m/z* 396.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.33 min.

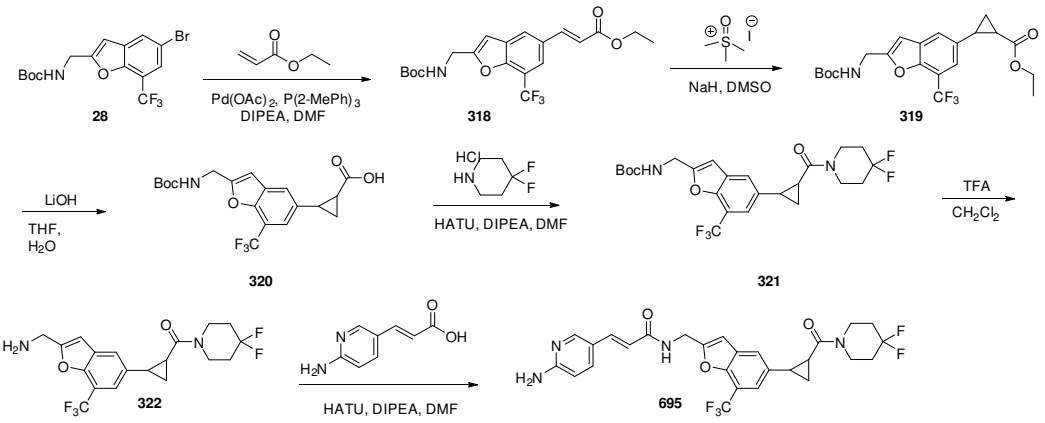
[00792] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (693): se disolvió (7-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metanamina (**314**, 80 mg, 0.20 mmol), ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (36 mg, 0.22 mmol) y HATU (84 mg, 0.22 mmol) en DMF (3 mL) y se agregó lentamente DIPEA (78 mg, 0.60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 2 h. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(693)** como un sólido blanco (40 mg, 37% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11-7.96 (m, 10H), 7.82 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 3H), 6.94 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.59 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H). LCMS: *m/z* 542.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.40 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (694).



[00793] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**694**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**693**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (s, 1H), 8.01-7.84 (m, 4H), 7.65 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46-7.20 (m, 5H), 6.87-6.77 (m, 1H), 6.53-6.37 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). LCMS: *m/z* 483.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.84 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(2-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)ciclopropil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (695).



[00794] Síntesis de 3-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)acrilato de (*E*)-etilo (318): una mezcla de (5-bromo-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**28**; 2.0 g, 5.1 mmol), acrilato de etilo (1.02 g, 10.2 mmol), $Pd(OAc)_2$ (228 mg, 1.02 mmol), trio-tolilfosfina (620 mg, 2.04 mmol) y DIPEA (1.32 g, 10.2 mmol) en 30 mL de DMF se agitó a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 20%/éter de petróleo) para proporcionar 0.7 g de 3-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)acrilato de (*E*)-etilo (**318**) como un líquido amarillo. Rendimiento: 30%. LCMS: *m/z* 357.9 $[M-55]^+$, t_R = 2.29 min.

[00795] Síntesis de 2-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5il)ciclopropanocarboxilato de etilo (319): se agregó hidruro de sodio (20 mg, 0.5 mmol, 60% en aceite mineral) a una solución agitada de yoduro de trimetil sulfoxonio (198 mg, 0.86 mmol) en 10 mL de DMSO a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante una hora. Se agregó 3-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)acrilato de (*E*)-etilo (**318**; 206 mg, 0.5 mmol) en 2 mL de DMSO y 2 mL de THF a la mezcla de reacción. Después de que la reacción se había completado, se agregó HCl 1 N y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 20%/éter de petróleo) para proporcionar 50 mg de 2-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5il)ciclopropanocarboxilato de etilo (**319**) como un líquido amarillo. Rendimiento: 23%. LCMS: *m/z* 450.1 $[M+Na]^+$, t_R = 1.71 min.

[00796] Síntesis de ácido 2-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)ciclopropanocarboxílico (320): se disolvió 2-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5il)ciclopropanocarboxilato de etilo (**319**; 150 mg, 0.35 mmol) en THF (5 mL). Se agregaron LiOH (30 mg, 0.7 mmol) y agua (2 mL) a esta mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se agregó solución de HCl 1N y se ajustó hasta un pH de ~ 6. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 110 mg de ácido 2-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)ciclopropanocarboxílico (**320**) como un sólido amarillento. Rendimiento: 79%. LCMS: *m/z* 422.1 $[M+Na]^+$, t_R = 1.66 min.

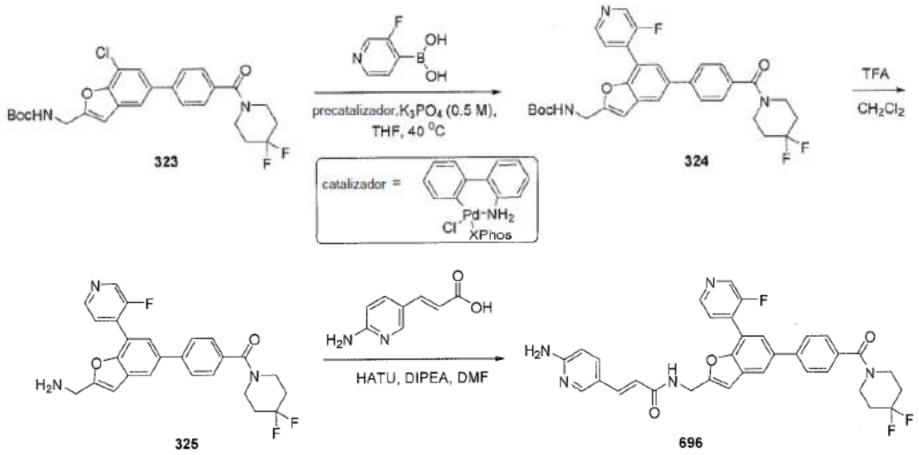
[00797] Síntesis de (5-(2-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)ciclopropil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (321): se disolvió ácido 2-(2-((*terc*-butoxicarbonilamino) metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)ciclopropanocarboxílico (**320**; 40 mg, 0.1 mmol) e hidrocloruro de 4,4-difluoropiperidina (16 mg, 0.1 mmol) en DMF (5 mL) a 0 °C. Se agregó HATU (38 mg, 0.1 mmol) a esta mezcla de reacción seguido de DIPEA (26 mg, 0.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 30 mg de (5-(2-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)ciclopropil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato *de terc*-butilo (**321**), que se utilizó en la siguiente etapa directamente sin ninguna purificación . Rendimiento: 60%. LCMS: *m/z* 503.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.77 min.

[00798] Síntesis de (2-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)ciclopropil)(4,4-difluoropiperidin-1-

il)metanona (322): se disolvió (5-(2-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)ciclopropil)-7-(trifluorometil)-benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**321**; 50 mg, 0.1 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL). Se agregó TFA (1 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 40 mg de (2-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)ciclopropil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**322**), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Rendimiento: 99%. LCMS: *m/z* 403.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.30 min.

[00799] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(2-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)ciclopropil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (695): se disolvió ácido (2-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)ciclopropil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**322**; 40 mg, 0.1 mmol) y se agregó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (16.4 mg, 0.1 mmol) en DMF (5 mL) a 0 °C. HATU (38 mg, 0.1 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (26 mg, 0.2 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar producto en bruto que se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 30 mg de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(2-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)ciclopropil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil) acrilamina **(695),** Rendimiento: 55%. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.78-3.57 (m, 4H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 1H), 1.98-1.80 (m, 4H), 1.52-1.45 (m, 1H), 1.36-1.28 (m, 1H). LCMS: *m/z* 549.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.38 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (696).



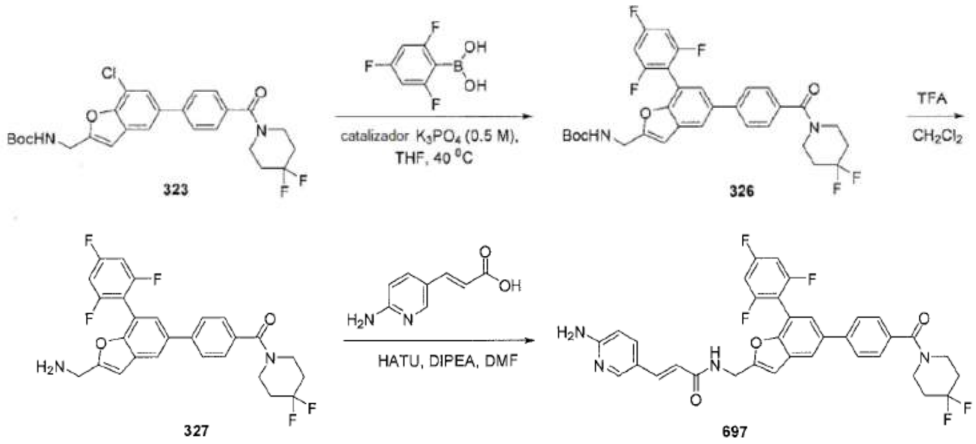
[00800] Síntesis de (5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (324): se agregaron (7-cloro-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**323**; 200 mg, 0.4 mmol), ácido 3-fluoropiridin-4-ilborónico (85 mg, 0.6 mmol), catalizador (31 mg, 0.04 mmol) y K_3PO_4 (2 mL, 1 mmol, 0.5 M) en THF (4 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 20%/éter de petróleo) para proporcionar (5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**324**) (200 mg, 88% de rendimiento). LCMS: *m/z* 566.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.97 min.

[00801] Síntesis de (4-(2-(aminometil)-7-(3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)fenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (325): se disolvió (5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**324**; 200 mg, 0.35 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). Se agregó por goteo TFA (1 mL) a 0 °C (baño de hielo). La

mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar (4-(2-(aminometil)-7-(3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)fenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**325**), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (200 mg, 100% de rendimiento). LCMS: *m/z* 466.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.74 min.

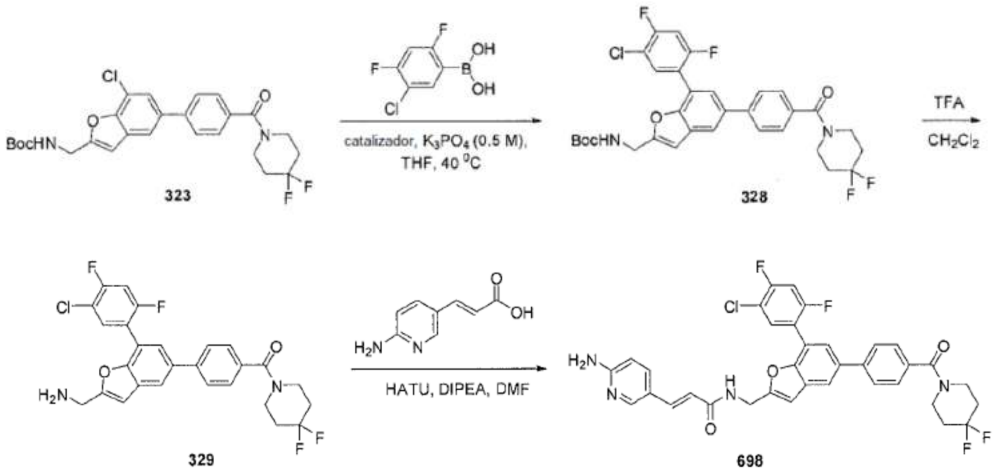
[00802] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (696): se disolvió (4-(2-(aminometil)-7-(3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)fenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**325**; 200 mg, 0.34 mmol) en DMF (2 mL). Se agregaron ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (85 mg, 0.52 mmol), HATU (260 mg, 0.68 mmol), y DIPEA (220 mg, 1.7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(696)** (75 mg, 36% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84-8.74 (m, 2H), 8.61 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.37-8.01 (m, 5H), 7.91-7.73 (m, 4H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.43 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.59 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.78-3.47 (m, 4H), 2.15-1.97 (m, 4H). LCMS: *m/z* 612.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.38 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(2,4,6-trifluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (697).



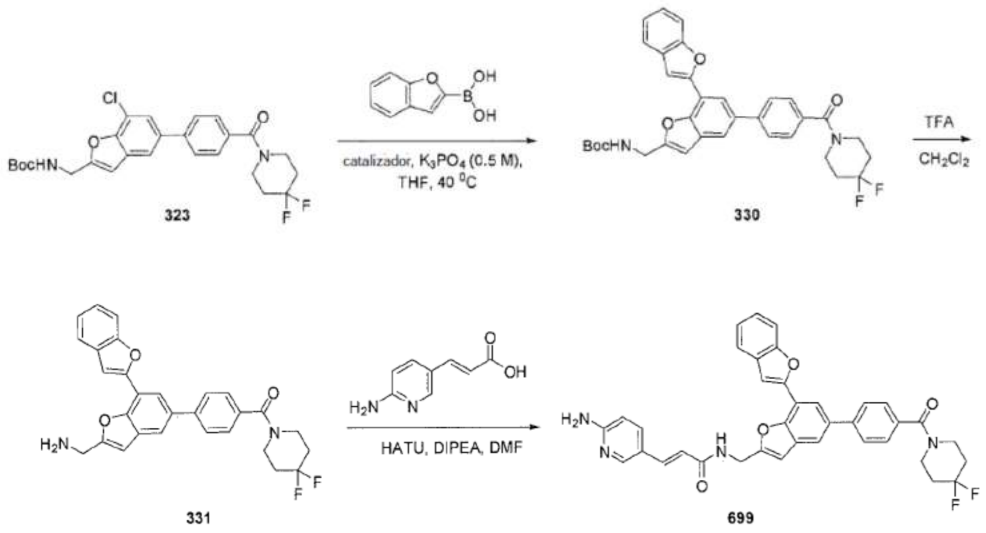
[00803] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(2,4,6-trifluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**697**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**696**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62-8.53 (m, 1H), 8.10-8.01 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.69-7.52 (m, 4H), 7.43 (t, J = 9 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.50-6.35 (m, 4H), 4.52 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.77-3.45 (m, 4H), 2.15-1.97 (m, 4H). LCMS: *m/z* 647.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.86 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (698).



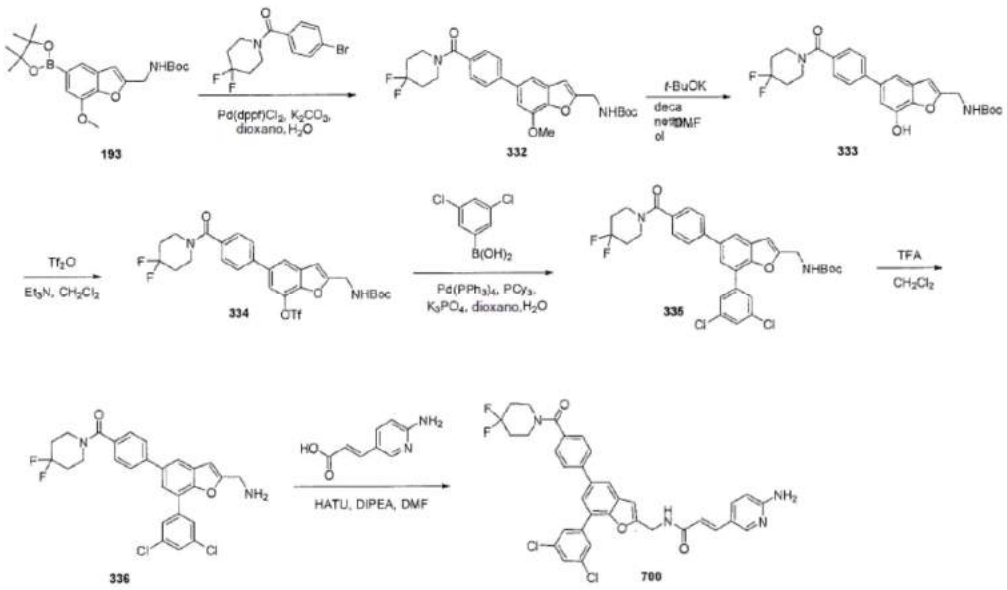
[00804] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**698**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**696**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (t, J = 5 Hz, 1H), 8.10-7.98 (m, 3H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.76 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63-7.52 (m, 3H), 7.34 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.50-6.36 (m, 4H), 4.54 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.75-3.46 (m, 4H), 2.14-1.97 (m, 4H). LCMS: m/z 663.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.91 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5'-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-2,7'-bibenzofuran-2'-il)metil)acrilamina (699).



[00805] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5'-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-2,7'-bibenzofuran-2'-il)metil)acrilamina (**699**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**696**). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20-8.16 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91-7.84 (m, 3H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.66-7.59 (m, 3H), 7.56 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.39-7.26 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.96-3.64 (m, 4H), 2.21-2.01 (m, 4H). LCMS: *m/z* 633.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.94 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(3,5-diclorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (700).



[00806] Síntesis de (5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-metoxibenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (332).: una mezcla de (4-bromofenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (4.1 g, 14.6 mmol), (7-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**193**; 5 g, 12.4 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.91 g, 1.2 mmol) y K_2CO_3 (3.4 g, 24.8 mmol) en 50 mL de dioxano y 5 mL de H_2O se agitó a 90 ℃ durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-50% de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 1.75 g de (5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-metoxibenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**332**) (30% de rendimiento). LCMS: *m/z* 501.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.72 min.

[00807] Síntesis de (5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-hidroxibenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo

(333): se disolvió (5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-metoxibenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**332**; 1 g, 2 mmol) en 20 mL de DMF. Se agregaron decanotiol (521 mg, 3 mmol) y *t*-BuOK (336 mg, 3 mmol) a esta mezcla. La mezcla se calentó hasta 110 ℃ y se agitó durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 20 mL de H_2O, y se extrajo con acetato de etilo (30 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (10-20% de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 500 mg de (5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-hidroxibenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**333**) (31% de rendimiento). LCMS: *m/z* 487.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.63 min.

[00808] Síntesis de trifluorometanosulfonato de 2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-7-ilo (334): se disolvió (5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-hidroxibenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**333**; 500 mg, 1.03 mmol) en 20 mL de CH_2Cl_2. Se agregaron Et_3N (312 mg, 3.1 mmol) y Tf_2O (348 mg, 1.23 mmol) a 0 ℃. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con 20 mL de H_2O, se extrajo con CH_2Cl_2 (20 mL X3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (20% de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 210 mg de 2-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-7-il trifluorometanosulfonato (**334**), Rendimiento: 40%. LCMS: *m/z* 619.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.80 min.

[00809] Síntesis de (7-(3,5-diclorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (335): se agregaron trifluorometanosulfonato de 2-((*terc*-

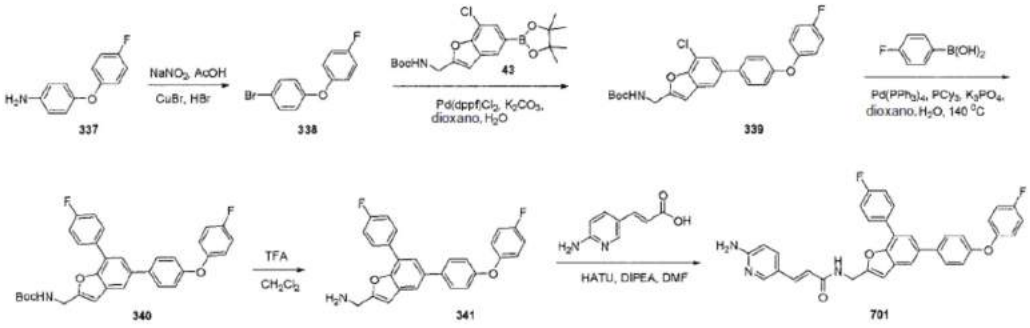
butoxicarbonilamino)metil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-7-ilo (**334**; 40 mg, 0.07 mmol), ácido 3,5-diclorofenilborónico (37 mg, 0.19 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (8 mg, 0.007 mmol), triciclohexilfosfina (5 mg, 0.02 mmol) y K_3PO_4 (28 mg, 0.13 mmol) a una mezcla de dioxano (2 mL) y agua (0.2 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 140 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 5 mL de agua, se extrajo con EtOAc (10 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante Prep-TLC (EtOAc 50%/éter de petróleo) para proporcionar (7-(3,5-diclorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**335**) como un sólido blanco (30 mg, 75% de rendimiento). LCMS: *m/z* 615.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.93 min.

[00810] Síntesis de (4-(2-(aminometil)-7-(3,5-diclorofenil)benzofuran-5-il)fenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (336): se disolvió (7-(3,5-diclorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**335**; 30 mg, 0.05 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). Se agregó por goteo TFA (1 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar (4-(2-(aminometil)-7-(3,5-diclorofenil)benzofuran-5-il)fenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**336**), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (25 mg, 100% de rendimiento). LCMS: *m/z* 515.0 $[M+H]^+$; t_R = 1.50 min.

[00811] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(3,5-diclorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (700): Se disolvió (4-(2-(aminometil)-7-(3,5-diclorofenil)benzofuran-5-il)fenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**336**; 25 mg, 0.05 mmol) en DMF (3 mL). Se agregaron ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-

il)acrílico (10 mg, 0.06 mmol), HATU (37 mg, 0.1 mmol), y DIPEA (13 mg, 0.1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(3,5-diclorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(700)** (3 mg, 10% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.94-7.83 (m, 6H), 7.75 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.99-3.60 (m, 4H), 2.18-2.01 (m, 4H). LCMS: *m/z* 661.0 $[M+H]^+$; t_R = 1.57 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (701).



[00812] Síntesis de 1-bromo-4-(4-fluorofenoxi)benceno (338): se disolvió 4-(4-fluorofenoxi)anilina (**337**; 200 mg, 1 mmol) en 10 mL de AcOH, la mezcla se enfrió a 0 ℃ y se desgasificó. Se agregó $NaNO_2$ (76 mg, 1.1 mmol). Después de agitarse durante 0.5 h, CuBr (240 mg, 1.5 mmol) y se agregó solución acuosa de HBr (5 mL). La mezcla se agitó a 70 ℃ durante 3h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con 20 mL de H_2O, se extrajo con EtOAc (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 200 mg de 1-bromo-4-(4-fluorofenoxi)benceno (**338**) como un sólido blanco. Rendimiento: 80%. LCMS: t_R = 1.86 min.

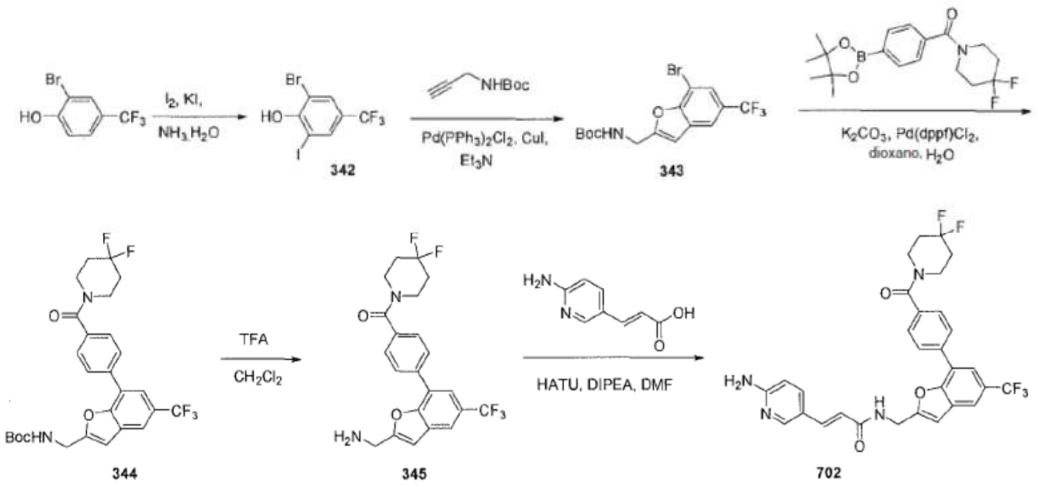
[00813] Síntesis de (7-cloro-5-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (339): una mezcla de 1-bromo-4-(4-fluorofenoxi)benceno (**338**; 300 mg, 1.12 mmol), (7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (456 mg, 1.12 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (82 mg, 0.12 mmol) y K_2CO_3 (309 mg, 2.24 mmol) en 10 mL de dioxano y 1 mL de H_2O se agitó a 100 ℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 40%/éter de petróleo) para proporcionar 400 mg de (7-cloro-5-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**339**) como un sólido blanco. Rendimiento (80%). LCMS: *m/z* 490.1 $[M+Na]^+$, t_R = 2.3 min.

[00814] Síntesis de (5-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (340): (7-cloro-5-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**339**; 150 mg, 0.32 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (90 mg, 0.64 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (70 mg, 0.06 mmol), triciclohexilfosfina (27 mg, 0.1 mmol) y K_3PO_4 (136 mg, 0.64 mmol) se agregaron a una mezcla de dioxano (5 mL) y agua (0.5 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 140 ℃ durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 5 mL de agua, se extrajo con EtOAc (10 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 17-50%/éter de petróleo) para proporcionar (5-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**340**) como un sólido blanco (130 mg, 80% de rendimiento). LCMS: *m/z* 550.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.99 min.

[00815] Síntesis de (5-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metanamina (341): se disolvió (5-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**340**; 100 mg, 0.19 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). Se agregó por goteo TFA (2 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar (5-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metanamina (**341**), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (80 mg, 100% de rendimiento). LCMS: *m/z* 411.0 $[M\text{-}NH_2]^+$; t_R = 1.56 min.

[00816] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (701): se disolvió (5-(4-(4-Fluorofenoxi)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metanamina (**341**; 80 mg, 0.19 mmol) en DMF (3 mL). Se agregaron ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (46 mg, 0.28 mmol), HATU (108 mg, 0.28 mmol), y DIPEA (49 mg, 3.8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC preparativa sin procesamiento para proporcionar (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(701)** (5 mg, 5% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.06 (s, 1H), 8.01-7.89 (m, 2H), 7.80-7.62 (m, 5H), 7.50 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.30-7.02 (m, 8H), 6.83 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H). LCMS: *m/z* 574.2 $[M+H]^+$; t_R = 2.18 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-5-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (702).



[00817] Síntesis de 2-bromo-6-yodo-4-(trifluorometil)fenol (342): se disolvió 2-bromo-4-(trifluorometil)fenol (3 g, 12.4 mmol) en 100 mL de NH_4OH. Una solución de KI (6 g, 37.2 mmol) y I_2 (3.2 g, 12.4 mmol) en 200 mL de H_2O se agregó a esta mezcla y la mezcla de reacción se agitó a 20 ˚C durante 6 h. La mezcla se enfrió a 0 ˚C, se agregó HCl (conc.) a la mezcla de reacción hasta alcanzar un pH = 7. La mezcla se extrajo con EtOAc (300 mL X 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bisulfato de sodio sat. y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 2-bromo-6-yodo-4-(trifluorometil)fenol (**342**), (4.5 g, 99% de rendimiento) como un sólido amarillo que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LCMS: t_R = 1.76 min.

[00818] Síntesis de (7-bromo-5-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (343): una mezcla de 2-bromo-6-yodo-4-(trifluorometil)fenol (**342**, 4.5 g, 12.3 mmol), prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (2.1 g, 13.5 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (882 mg, 1.2 mmol), y CuI (228 mg, 1.2 mmol) en 100 mL de trietilamina se agitó a 70 ˚C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para

proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 0~15%) para proporcionar (7-bromo-5-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**343**), (1.7 g, 35% de rendimiento) como un sólido anaranjado. LCMS: *m/z* 340 [M-55]$^+$; t_R = 1.86 min.

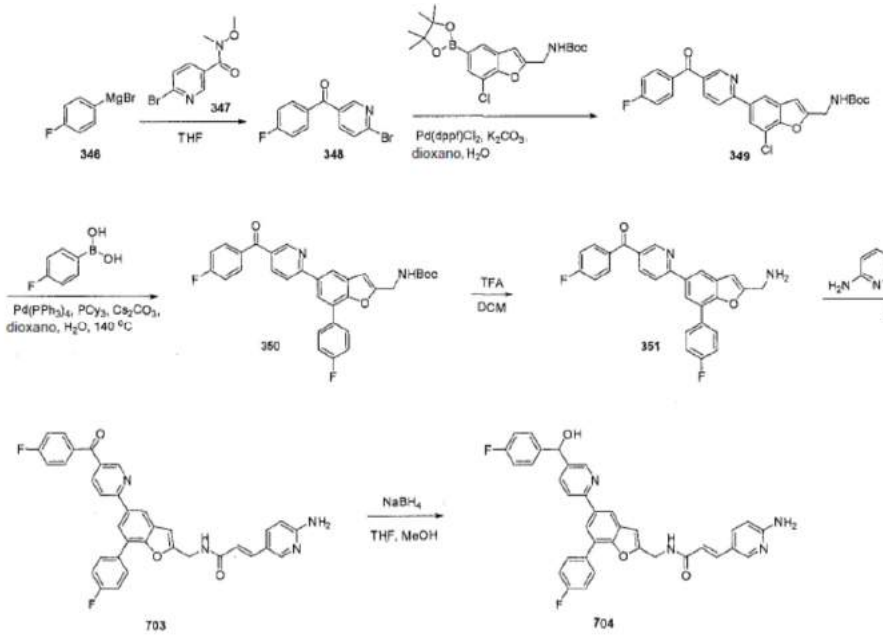
[00819] Síntesis de (7-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-5-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (344): se agregaron (7-bromo-5-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**343**, 420 mg, 1.1 mmol), (4,4-difluoropiperidin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona (420 mg, 1.2 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (82 mg, 0.1 mmol) y K_2CO_3 (455 mg, 3.3 mmol) en una mezcla de dioxano (20 mL) y H_2O (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 95°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 h. LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 0-30%/éter de petróleo) para proporcionar (7-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-5-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**344**), (480 mg, 85% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: *m/z* 483.1 [M-55]$^+$, t_R = 1.81 min.

[00820] Síntesis de (4-(2-(aminometil)-5-(trifluorometil)benzofuran-7-il)fenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (345): se disolvió (7-(4-(4,4-Difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-5-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato (**344**, 95 mg, 0.18 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). Se agregó TFA (1 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15°C durante 3 h, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar la (4-(2-(aminometil)-5-

(trifluorometil)benzofuran-7-il)fenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona en bruto (**345**), (77 mg, 100% de rendimiento), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LCMS: *m/z* 439.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.41 min.

[00821] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-5-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (702): se disolvió (4-(2-(aminometil)-5-(trifluorometil)benzofuran-7-il)fenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**345**, 95 mg, 0.18 mmol), ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (33 mg, 0.2 mmol) y HATU (76 mg, 0.2 mmol) en DMF (3 mL) y se agregó lentamente DIPEA (70 mg, 0.54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 2 h. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-5-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(702)** como un sólido blanco (40 mg, 39% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88-8.79 (m, 1H), 8.22-7.96 (m, 7H), 7.83 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 3.89-3.38 (m, 4H), 2.20-1.92 (m, 4H). LCMS: *m/z* 584.8 $[M+H]^+$, t_R = 2.02 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4-fluorobenzoil)piridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (703) y (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-fluorofenil)-5-(5-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (704).



[00822] Síntesis de (6-bromopiridin-3-il)(4-fluorofenil)metanona (348): se disolvió 6-bromo-*N*-metoxi-*N*-metilnicotinamida (**347**; 2 g, 8.1 mmol) en THF (10 mL). Se agregó por goteo (4-fluorofenil)magnesio bromuro (**346**; 4.5 mL, 9 mmol, 2 M en THF) durante 5 min a 0 ^{0}C (baño de hielo). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH_4Cl acuosa (10 mL), se extrajo con EtOAc (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 20%/éter de petróleo) para proporcionar 1.7 g de (6-bromopiridin-3-il)(4-fluorofenil)metanona (**348**) como un sólido blanco (75% de rendimiento). LCMS: *m/z* 280.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.93 min.

[00823] Síntesis de (7-cloro-5-(5-(4-fluorobenzoil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (349): se agregaron (7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-

il)metilcarbamato de *terc*-butilo (1.8 g, 4.3 mmol), (6-bromopiridin-3-il)(4-fluorofenil)metanona (**348**; 1 g, 3.6 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.29 g, 0.4 mmol), y K_2CO_3 (1 g, 7.2 mmol) en una mezcla de (10:1) dioxano (10 mL) y agua (1 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 80 ^{0}C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 mL), se extrajo con EtOAc (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 1.4 g de (7-cloro-5-(5-(4-fluorobenzoil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**349**), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (81% de rendimiento). LCMS: *m/z* 481.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.88 min.

[00824] Síntesis de (5-(5-(4-fluorobenzoil)piridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (350): se agregaron (7-cloro-5-(5-(4-fluorobenzoil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**349**; 200 mg, 0.42 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (175 mg, 1.25 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (50 mg, 0.04 mmol), triciclohexilfosfina (35 mg, 0.08 mmol) y Cs_2CO_3 (410 mg, 1.25 mmol) a una mezcla de dioxano (5 mL) y agua (0.5 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 140 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 10 mL de agua, se extrajo con EtOAc (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 50%/éter de petróleo) para proporcionar de *terc*-butilo (5-(5-(4-fluorobenzoil)piridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato (**350**) como un sólido blanco (120 mg, 54% de rendimiento). LCMS: *m/z* 541.2 $[M+H]^+$; t_R = 2.21 min.

[00825] Síntesis de (6-(2-(aminometil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(4-fluorofenil)metanona (351): se

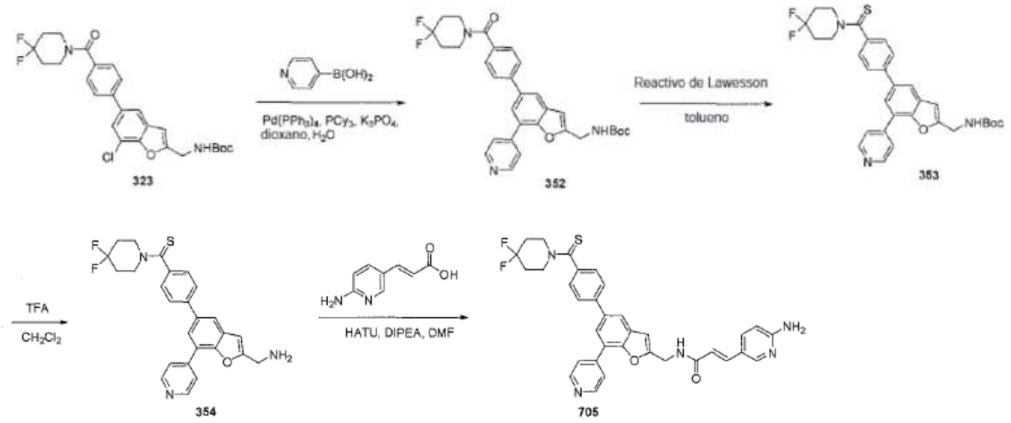
disolvió (5-(5-(4-fluorobenzoil)piridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**350**; 120 mg, 0.22 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). Se agregó por goteo TFA (1 mL) a 0 °C (baño de hielo). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar (6-(2-(aminometil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(4-fluorofenil)metanona (**351**), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (70 mg, 72% de rendimiento). LCMS: *m/z* 441.2 $[M+H]^+$; t_R = 2.21 min.

[00826] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4-fluorobenzoil)piridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (703): se disolvió (6-(2-(aminometil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-5-il)piridin-3-il)(4-fluorofenil)metanona (**351**; 70 mg, 0.18 mmol) en DMF (5 mL). Se agregaron (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico ácido (30 mg, 0.18 mmol) y HATU (116 mg, 0.31 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4-fluorobenzoil)piridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(703)** (60 mg, 57% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.66-8.59 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37-8.28 (m, 2H), 8.26-8.18 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06-7.91 (m, 4H), 7.62 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 7.50-7.33 (m, 6H), 6.94 (s, 1H), 6.51-6.38 (m, 3H), 4.61 (d, *J* = 5 Hz, 2H). LCMS: *m/z* 587.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.97 min.

[00827] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-fluorofenil)-5-(5-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (704): se disolvió (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4-fluorobenzoil)piridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**703**; 40 mg, 0.07 mmol) en THF (5 mL) y MeOH (5 mL). Se agregó borohidruro de sodio (5 mg, 0.14 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el

producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-fluorofenil)-5-(5-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(704).** (5 mg, 12% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (s, 1H), 8.12-7.99 (m, 4H), 7.96-7.85 (m, 4H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.16 (t, *J* = 9 Hz, 2H), 7.02 (t, *J* = 9 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.62 (s, 2H). LCMS: *m/z* 589.0 $[M+H]^+$; t_R = 1.44 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)fenil)-7-(piridin-4-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (705).



[00828] Síntesis de (5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(piridin-4-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (352): se agregaron (7-cloro-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**323**; 250 mg, 0.5 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (183 mg, 1.5 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (57 mg, 0.05 mmol), triciclohexilfosfina (42 mg, 0.15 mmol) y K_3PO_4 (210 mg, 1 mmol) a una mezcla de dioxano (3 mL) y agua (0.3 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 140 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 5 mL de

agua, se extrajo con EtOAc (10 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 17-20%/éter de petróleo) para proporcionar de *terc*-butilo (5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(piridin-4-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato (**352**) como un sólido blanco (209 mg, 71% de rendimiento). LCMS: *m/z* 548.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.92 min.

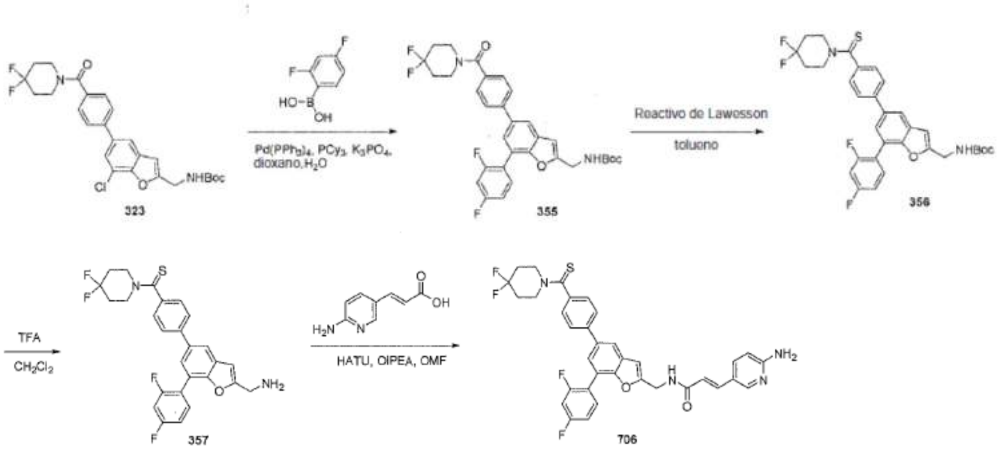
[00829] Síntesis de (5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)fenil)-7-(piridin-4-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (353): se agregaron (5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(piridin-4-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**352**; 209 mg, 0.38 mmol) y reactivo de Lawesson (170 mg, 0.42 mmol) en 30 mL de tolueno. La mezcla de reacción se calentó a 100 ^{0}C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 10-25%/éter de petróleo) para proporcionar 145 mg de (5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)fenil)-7-(piridin-4-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**353**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 67%. LCMS: *m/z* 564.3 $[M+H]^+$; t_R = 2.04 min.

[00830] Síntesis de (4-(2-(aminometil)-7-(piridin-4-il)benzofuran-5-il)fenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanotiona (354): se disolvió (5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)fenil)-7-(piridin-4-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**353**; 159 mg, 0.28 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). Se agregó por goteo TFA (2 mL) a 0 ℃. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar (4-(2-(aminometil)-7-(piridin-4-il)benzofuran-5-il)fenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanotiona (**354**), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (168 mg, 100% de rendimiento). LCMS: *m/z* 464.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.82 min.

[00831] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)fenil)-7-(piridin-4-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (705).

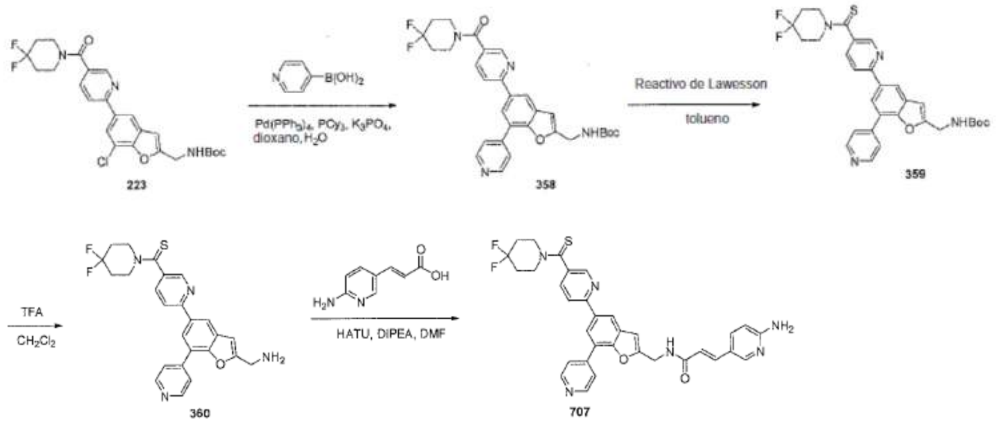
(4-(2-(aminometil)-7-(piridin-4-il)benzofuran-5-il)fenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanotiona (**354**; 138 mg, 0.30 mmol) se disolvió en DMF (3 mL). Se agregaron ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (49 mg, 0.3 mmol), HATU (110 mg, 0.36 mmol), y DIPEA (192 mg, 1.49 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC preparativa sin procesamiento para proporcionar (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)fenil)-7-(piridin-4-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(705)** (22 mg, 11% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 6 Hz, 2H), 8.64 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.11-8.00 (m, 4H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.52-6.37 (m, 4H), 4.62 (d, J = 5 Hz, 2H), 4.51-4.39 (m, 2H), 3.76-3.63 (m, 2H), 2.30-2.06 (m, 4H). LCMS: m/z 610.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.81 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(2,4-difluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (706).



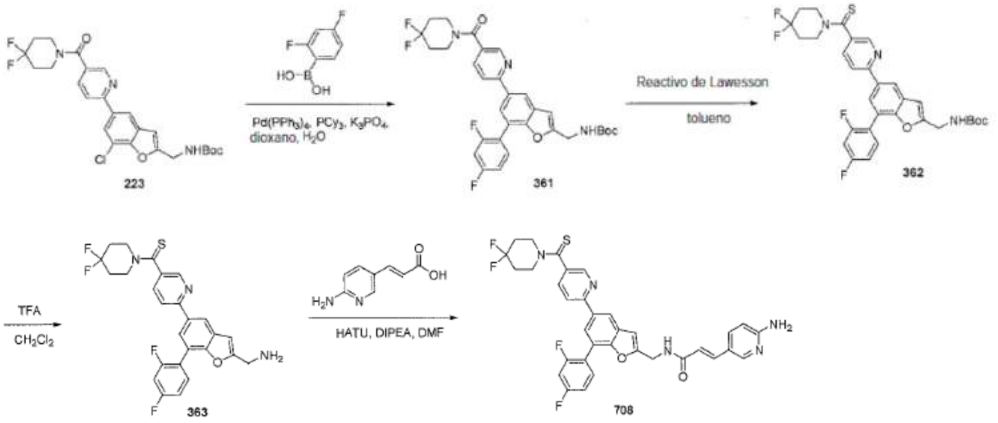
[00832] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(2,4-difluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**706**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**705**). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84-7.75 (m, 3H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 3H), 7.37-7.25 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.55-6.34 (m, 4H), 4.59-4.39 (m, 4H), 3.75-3.62 (m, 2H), 2.29-2.05 (m, 4H). LCMS: *m/z* 645.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.98 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)piridin-2-il)-7-(piridin-4-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (707).



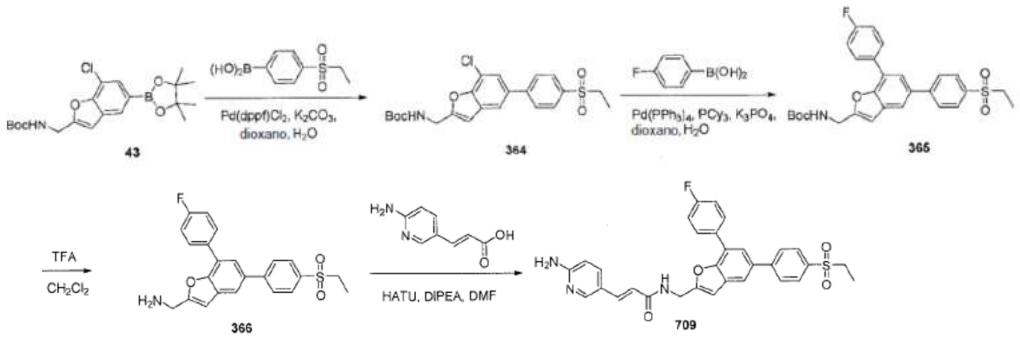
[00833] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)piridin-2-il)-7-(piridin-4-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**707**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**705**). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.61-8.54 (m, 3H), 8.26-8.20 (m, 2H), 8.02-7.89 (m, 4H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.40 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.51 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.48-4.38 (m, 2H), 3.77-3.70 (m, 2H), 2.23-1.96 (m, 4H). LCMS: *m/z* 611.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.90 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(2,4-difluorofenil)-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (708).



[00834] (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(2,4-difluorofenil)-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**708**) se sintetizó utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**706**). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14-8.05 (m, 3H), 7.91-7.75 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.51-6.35 (m, 4H), 4.54 (d, J = 5 Hz, 2H), 4.47-4.39 (s, 2H), 3.77-3.69 (m, 2H), 2.31-2.11 (m, 4H). LCMS: m/z 646.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.91 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(etilsulfonil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (709).



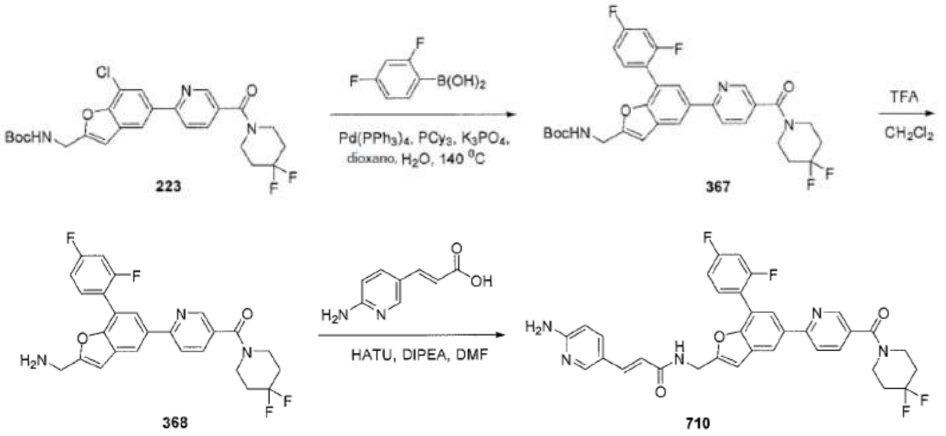
[00835] Síntesis de (7-cloro-5-(4-(etilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (364): una mezcla de ácido 4-(etilsulfonil)fenilborónico (300 mg, 1.4 mmol), (7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**43**) (500 mg, 1.4 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (100 mg, 0.14 mmol) y K_2CO_3 (380 mg, 2.8 mmol) en 20 mL de dioxano y 1 mL de H_2O se calentó a 100 ℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 10%/éter de petróleo) para proporcionar 600 mg de (7-cloro-5-(4-(etilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**364**) como un sólido blanco. Rendimiento (96%). LCMS: *m/z* 394.0 $[M-55]^+$, t_R = 2.01 min.

[00836] Síntesis de (5-(4-(etilsulfonil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (365): se agregaron (7-cloro-5-(4-(etilsulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**364**; 200 mg, 0.44 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (187 mg, 1.32 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (51 mg, 0.05 mmol), triciclohexilfosfina (25 mg, 0.10 mmol) y K_3PO_4 (280 mg, 1.32 mmol) a una mezcla de dioxano (3 mL) y agua (0.3 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 140 ℃ durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 5 mL de agua, se extrajo con EtOAc (10 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 50%/éter de petróleo) para proporcionar 220 mg de (5-(4-(etilsulfonil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**365**) como un sólido blanco (98% de rendimiento). LCMS: *m/z* 410.1 $[M+H-100]^+$; t_R = 2.08 min.

[00837] Síntesis de (5-(4-(etilsulfonil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metanamina (366): se disolvió (5-(4-(etilsulfonil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**365**; 220 mg, 0.43 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). Se agregó por goteo TFA (5 mL) a 0 °C (baño de hielo). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar (5-(4-(etilsulfonil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metanamina (**366**), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (175 mg, 100% de rendimiento). LCMS: *m/z* 410.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.86 min.

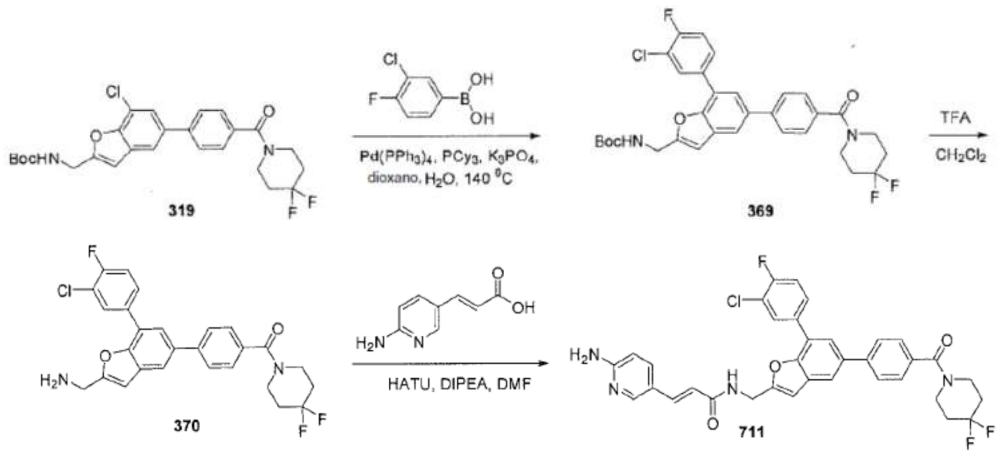
[00838] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(etilsulfonil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (709): se disolvió (5-(4-(etilsulfonil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metanamina (**366**; 175 mg, 0.43 mmol) en DMF (5 mL). Se agregaron ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (78 mg, 0.48 mmol), HATU (245 mg, 0.64 mmol), y DIPEA (166 mg, 1.30 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(etilsulfonil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(709)** (120 mg, 50% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 8.07-7.93 (m, 7H), 7.88 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 9 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.27 (c, *J* = 7 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7 Hz, 3H). LCMS: *m/z* 556.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.42 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(2,4-difluorofenil)-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (710).



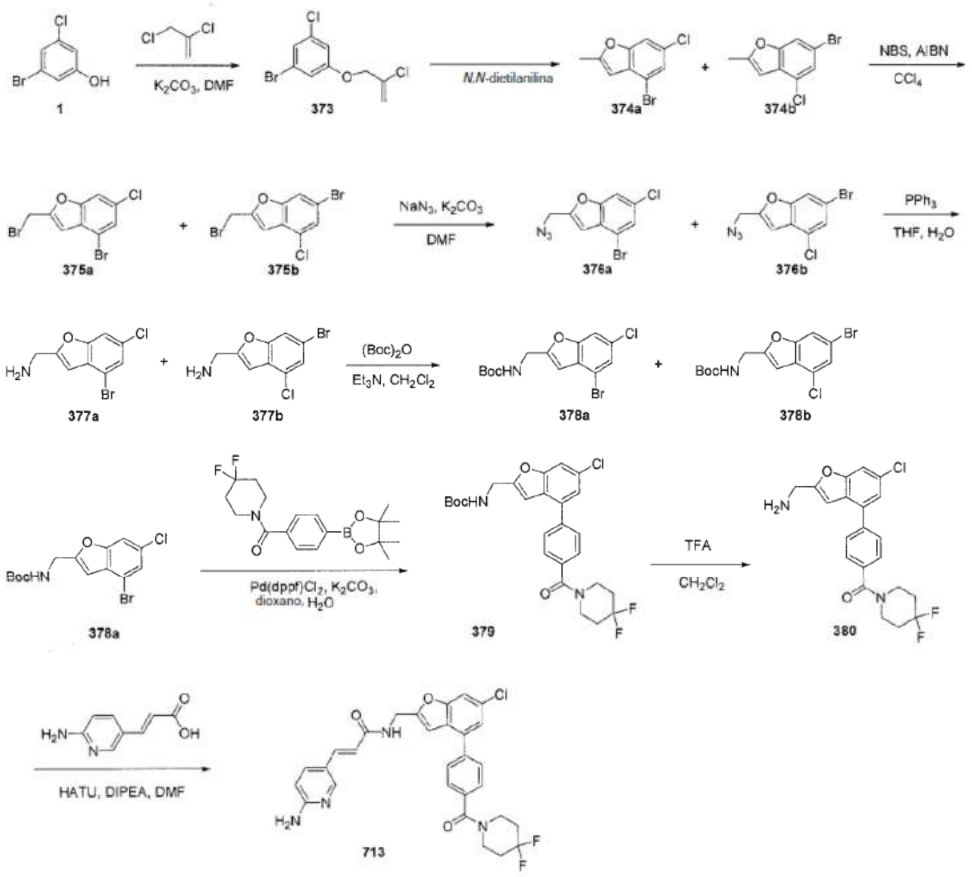
[00839] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(2,4-difluorofenil)-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**710**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**699**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84-8.78 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36-8.08 (m, 6H), 7.99 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.82-7.73 (m, 1H), 7.53-7.39 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.01 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.59 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.80-3.44 (m, 4H), 2.15-2.02 (m, 4H). LCMS: *m/z* 630.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.41 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (711).



[00840] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**711**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**699**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (t, J = 5 Hz, 1H), 8.25-8.20 (m, 1H), 8.11-8.00 (m, 2H), 7.97-7.79 (m, 4H), 7.65-7.52 (m, 4H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.50-6.38 (m, 4H), 4.60 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.77-3.42 (m, 4H), 2.14-1.98 (m, 4H). LCMS: *m/z* 645.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.91 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((6-cloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (713).



[00841] Síntesis de 1-bromo-3-cloro-5-(2-cloroalliloxi)benceno (373): se disolvió 3-bromo-5-clorofenol (13.4 g, 64.6 mmol) en 100 mL de DMF. Se agregaron 2,3-dicloroprop-1-eno (14.4 g, 129.2 mmol) y K_2CO_3 (17.8 g, 129.2 mmol). La mezcla se agitó a 110 ℃ durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (100 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL X 3). Los disolventes orgánicos combinados se secaron sobre anhidro Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar 15.5 g de 1-bromo-3-cloro-5-(2-cloroalliloxi)benceno (**373)** como un líquido incoloro. Rendimiento (85%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17-7.16 (m, 1H), 7.01-7.00 (m, 1H), 6.89-6.88 (m 1H), 5.57-5.56 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.57 (s, 2H).

[00842] Síntesis de 4-bromo-6-cloro-2-metilbenzofuran (374a) y 6-bromo-4-cloro-2-metilbenzofuran (374b): se disolvió 1-bromo-3-cloro-5-(2-cloroalliloxi)benceno (**373**; 22 g, 78 mmol) en 100 mL de *N*,*N*-dietilanilina. La mezcla se calentó hasta 220℃ durante 32 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó 500 mL de EtOAc. La mezcla se lavó con solución acuosa de HCl 2N (200 mL X 3), salmuera (60 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar 1.4 g de mixture 4-bromo-6-cloro-2-metilbenzofuran (**374a**) y 6-bromo-4-cloro-2-metilbenzofuran (**374b**) como un sólido blanco. Rendimiento (7%). LCMS: t_R = 2.01 min.

[00843] Síntesis de 4-bromo-2-(bromometil)-6-clorobenzofuran (375a) y 6-bromo-2-(bromometil)-4-clorobenzofuran (375b). se disolvió 4-bromo-6-cloro-2-metilbenzofuran (**374a**) y 6-bromo-4-cloro-2-metilbenzofuran (**374b)** (500 mg, 2 mmol) en 20 mL de CCl_4. Se agregaron NBS (399 mg, 2.2 mmol) y AIBN (66 mg, 0.4 mmol). La mezcla se desgasificó y se agitó durante 5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, el filtrado se concentró para proporcionar 650 mg de 4-bromo-2-(bromometil)-6-clorobenzofuran (**375a**) y 6-bromo-2-(bromometil)-4-clorobenzofuran (**375b**), que se utilizó directamente en la etapa siguiente. Rendimiento (98%). LCMS: t_R = 1.95 min.

[00844] Síntesis de 2-(azidometil)-4-bromo-6-clorobenzofuran (376a) y 2-(azidometil)-6-bromo-4-clorobenzofuran (376b): se disolvió 4-bromo-2-(bromometil)-6-clorobenzofuran (**375a**) y 6-bromo-2-(bromometil)-4-clorobenzofuran (**375b**) (650 mg, 2 mmol) en 10 mL de DMF. Se agregaron NaN_3 (195 mg, 3 mmol) y K_2CO_3 (553 mg, 4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h, se diluyó con H_2O (20 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL X 3), se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró para proporcionar 550 mg de 2-(azidometil)-4-bromo-6-clorobenzofuran (**376a**) y 2-(azidometil)-6-bromo-4-clorobenzofuran (**376b**)

como un sólido amarillo, que se utilizó directamente. Rendimiento (96%). LCMS: t_R = 1.91 min.

[00845] Síntesis de (4-bromo-6-clorobenzofuran-2-il)metanamina (377a) y (6-bromo-4-clorobenzofuran-2-il)metanamina (377b): se disolvió 2-(azidometil)-4-bromo-6-clorobenzofuran (**376a**) y 2-(azidometil)-6-bromo-4-clorobenzofuran (**376b**) (500mg, 1.7 mmol) en 20 mL de THF. Se agregó PPh_3 (668 mg, 2.5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se agregó H_2O (10 mL). La mezcla se agitó a 60 ℃ durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc) para proporcionar 360 mg de (4-bromo-6-clorobenzofuran-2-il)metanamina (**377a**) y (6-bromo-4-clorobenzofuran-2-il)metanamina (**377b**), Rendimiento (62%). LCMS: *m/z* 244.9 $[M-NH_2]^+$; t_R = 1.27 min.

[00846] Síntesis de (4-bromo-6-clorobenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (378a) y (6-bromo-4-clorobenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (378b): se disolvió (4-bromo-6-clorobenzofuran-2-il)metanamina (**377a**) y (6-bromo-4-clorobenzofuran-2-il)metanamina (**377b**) (310 mg, 1.2 mmol) en diclorometano (15 mL). Se agregaron dicarbonato de di-*terc*-butilo (523 mg, 2.4 mmol) y trietilamina (364 mg, 3.6 mmol) a 0 ℃ y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (10% de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 360 mg de (4-bromo-6-clorobenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**378a**) y (6-bromo-4-clorobenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**378b**) (84% de rendimiento). LCMS: *m/z* 388.9.7 $[M+Na]^+$; t_R = 1.87 min. Los dos compuestos se separaron uno de otro mediante HPLC quiral (columna AD-H) para proporcionar 100 mg de (4-aomo-6-clorobenzofuran-2-il)metilcarbamahasta de *terc*-butilo **374a** y 100 mg de (6-aomo-4-clorobenzofuran-2-il)metilcarbamahasta de *terc*-butilo **374b**.

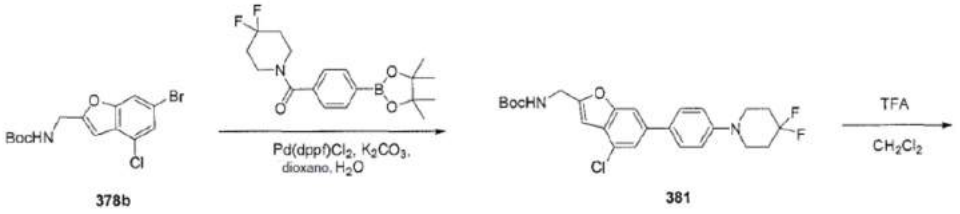
[00847] Síntesis de (6-cloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (375): una mezcla de (4-bromo-6-clorobenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**378a**; 50 mg, 0.14 mmol), (4,4-difluoropiperidin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona (73 mg, 0.21 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (10 mg, 0.01 mmol) y K_2CO_3 (38 g, 0.28 mmol) en 10 mL de dioxano y 2 mL de H_2O se agitó a 100 ℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante Prep-TLC (33% EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 60 mg de (6-cloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**379**) como un sólido blanco. Rendimiento (83%). ^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ 7.72 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.92-3.54 (m, 4H), 2.01-2.20 (m, 4H), 1.47 (s, 9H). LCMS: *m/z* 449.0 $[M-55]^+$, t_R = 1.82 min.

[00848] Síntesis de (4-(2-(aminometil)-6-clorobenzofuran-4-il)fenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (380): se disolvió (6-cloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**379**; 60 mg, 0.1 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). TFA (2 mL) se agregó a 0 ℃. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 47 mg de (4-(2-(aminometil)-6-clorobenzofuran-4-il)fenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**380**), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Rendimiento (98%). LCMS: *m/z* 405.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.37 min.

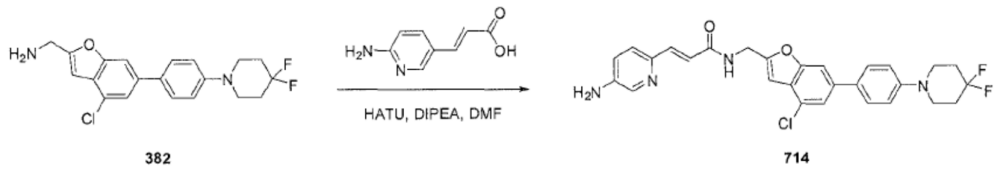
[00849] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((6-cloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (713): se disolvió (4-(2-(aminometil)-6-clorobenzofuran-4-il)fenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**380**; 47 mg, 0.1 mmol) en DMF (2 mL) y se agregó ácido (*E*)-3-(piridin-3-il)acrílico (25 mg, 0.15 mmol) a 0 ℃. Se agregó por goteo HATU (57 mg, 0.15 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 ℃ seguido de DIPEA (38 mg, 0.3 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a

temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 h. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC prep. sin procesamiento para proporcionar 25 mg de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((6-cloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**713)**, Rendimiento (39%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.50-6.34 (m, 4H), 4.58 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 3.82-3.44 (m, 4H), 2.19-1.97 (m, 4H). LCMS: *m/z* 551.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.85 min.

Síntesis de (*E*)-3-(5-aminopiridin-2-il)-*N*-((4-cloro-6-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (714).



378b 381



382 714

[00850] Se sintetizó (*E*)-3-(5-aminopiridin-2-il)-*N*-((4-cloro-6-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**714**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**713**), Rendimiento (16%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.66-7.53 (m, 3H), 7.36 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.55-6.34 (m, 4H), 4.67-4.56 (m, 2H), 3.83-3.39 (m, 4H), 2.20-1.95 (m, 4H). LCMS: *m/z* 551.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.79 min.

Resolución quiral de Compuesto (608).

[00851] 200 mg de Compuesto **(608)** se resolvieron utilizando las siguientes condiciones para proporcionar 27 mg de enantiómero simple **715** y 40 mg de enantiómero simple **716**:

Columna: As-H (250* 4.6 mm, 5 µM)

Fase móvil; Hexanos:Metanol (0.1%DEA) (70:30)

Flujo: 3 mL/min

Temp: 40 ℃

Anchos de banda: 214 nm y 254 mm.

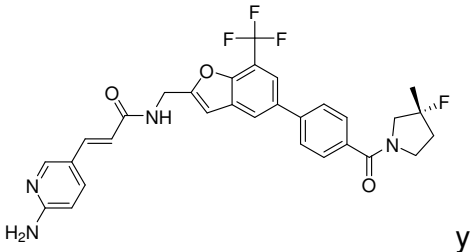
Bajo estas condiciones HPLC quiral, el tiempo de retención para Compuesto **715** fue 5.09 minutos y el tiempo de retención para Compuesto **716** fue 5.99 minutos.

[00852] La configuración absoluta de los Compuestos **715** y **716** no se determinó. Por lo tanto, **715**, como se utiliza en la presente en referencia a un compuesto particular, se refiere a un compuesto que tiene los datos analíticos indicados y el tiempo de retención de 5.09 minutos en el método de HPLC quiral que se describe anteriormente para la resolución quiral del Compuesto **608**. **716**, como se utiliza en la presente en referencia a un compuesto particular, se refiere a un compuesto que tiene los datos analíticos indicados y el tiempo de retención de 5.99 minutos en el método de HPLC quiral que se describe anteriormente para la resolución quiral del Compuesto **608**. Los datos analíticos para los Compuestos **715** y **716** se indican a continuación.

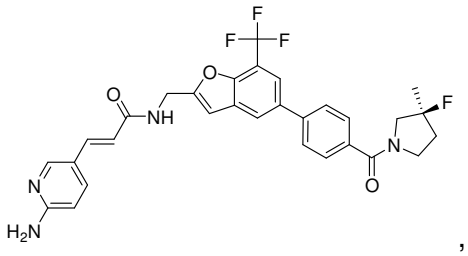
[00853] **715**: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84-7.64 (m, 6H), 7.50 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.93-3.59 (m, 4H), 2.34-2.01 (m, 2H), 1.67-1.48 (m, 3H). LCMS: *m/z* 567.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.38 min.

[00854] **716:** ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.83-7.64 (m, 6H), 7.50 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.94-3.60 (m, 4H), 2.35-2.01 (m, 2H), 1.66-1.48 (m, 3H). LCMS: *m/z* 567.3 $[M+H]^+$; t_R = 1.38 min.

[00855] (R,E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(3-fluoro-3-metilpirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina y (S,E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(3-fluoro-3-metilpirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina se puede representarse como se indica a continuación:

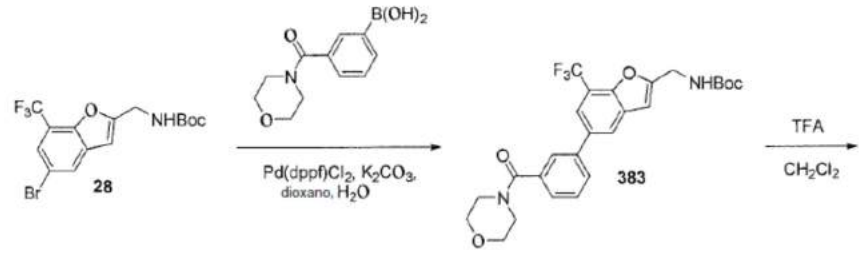


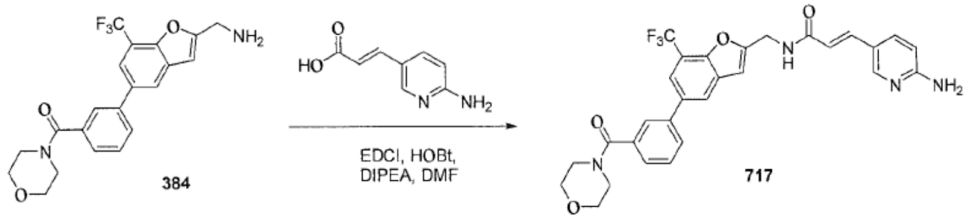
y



, respectivamente.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(3-(morfolina-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (717).





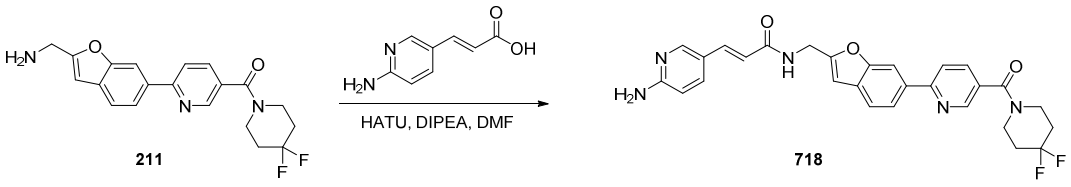
[00856] Síntesis de (5-(3-(morfolina-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (383): se sintetizó (5-(3-(morfolina-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**383**) utilizando los reactivos indicados de

conformidad con el Procedimiento General 2. Rendimiento: 67%. LCMS: *m/z* 504.9 $[M+H]^+$; t_R = 1.81 min.

[00857] Síntesis de (3-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)fenil)(morfolino)metanona (384): (3-(2-(aminometil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)fenil)(morfolino)metanona (**384**) se sintetizó utilizando el reactivo indicado de conformidad con el Procedimiento General 3. Rendimiento (100%). LCMS: *m/z* 404.8 $[M+H]^+$; t_R = 1.27 min.

[00858] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(3-(morfolina-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (717): se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(3-(morfolina-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**717**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. (45 mg, Rendimiento: 48%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86-8.83 (m, 1H), 8.26-7.42 (m, 11H), 6.96 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.65-3.40 (m, 8H). LCMS: *m/z* 550.8 $[M+H]^+$, t_R = 1.35 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((6-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (718).

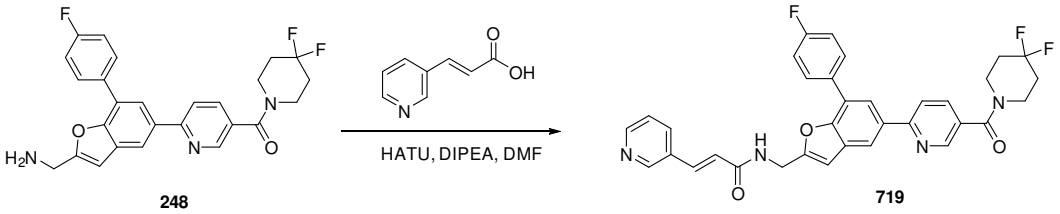


211 718

[00859] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((6-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**718**) utilizando los reactivos indicados de conformidad al Procedimiento General 4. Rendimiento: 46%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.41-8.20 (m, 4H), 8.17-8.04 (m, 3H), 7.98 (dd, *J* = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H),

6.62 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 3.81-3.45 (m, 4H), 2.15-2.02 (m, 4H). LCMS: *m/z* 518.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.27 min.

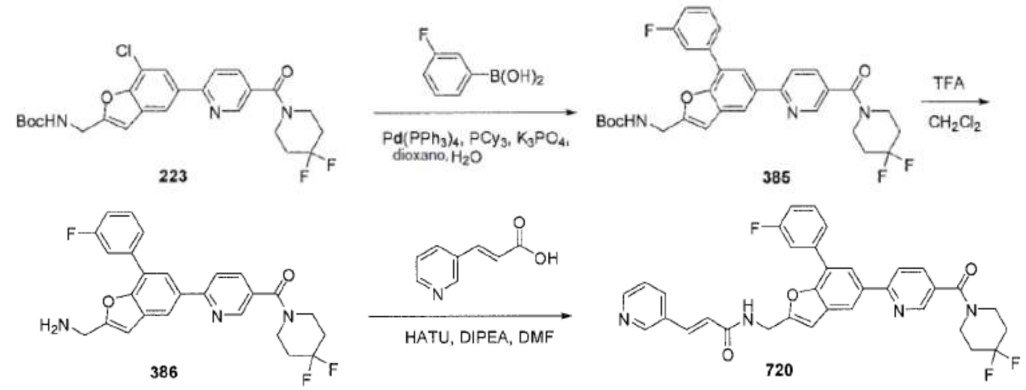
Síntesis de (*E*)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (719).



248 719

[00860] Se sintetizó (*E*)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (**719**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento: 18%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94-8.87 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.64-8.56 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27-7.95 (m, 6H), 7.62-7.49 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 3.81-3.46 (m, 4H), 2.18-2.01 (m, 4H). LCMS: *m/z* 597.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.53 min.

Síntesis de (*E*)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(3-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (720).

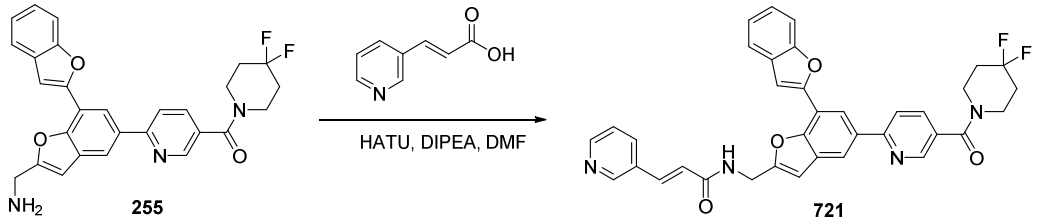


223 385 386 720

[00861] Se sintetizó (*E*)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(3-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-

il)acrilamina (**720**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**699**), Rendimiento: 52%. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97-8.90 (m, 1H), 8.90-8.85 (m, 1H), 8.80-8.74 (m, 1H), 8.68-8.62 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32-8.16 (m, 3H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.34-7.27 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.69-4.62 (m, 2H), 3.82-3.45 (m, 4H), 2.16-2.02 (m, 4H). LCMS: m/z 597.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.53 min.

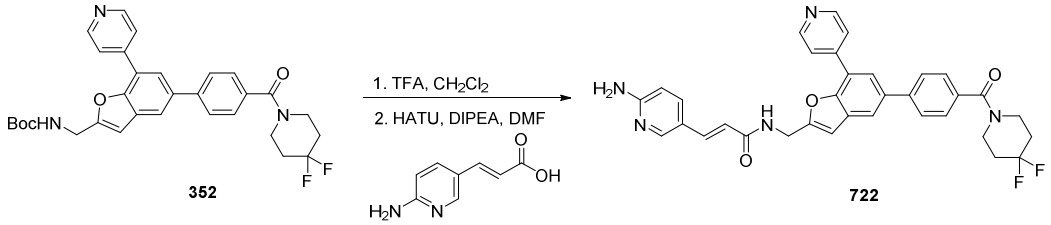
Síntesis de (*E*)-*N*-((5'-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-[2,7'-bibenzofuran]-2'-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (721).



255 721

[00862] (*E*)-*N*-((5'-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-[2,7'-bibenzofuran]-2'-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (**721**) se sintetizó utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento: 40%. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9.02-8.94 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.76-8.68 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17-8.03 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.79-7.68 (m, 3H), 7.63 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.42-7.27 (m, 2H), 7.04-6.94 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.00-3.63 (m, 4H), 2.22-2.05 (m, 4H). LCMS: m/z 619.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.61 min.

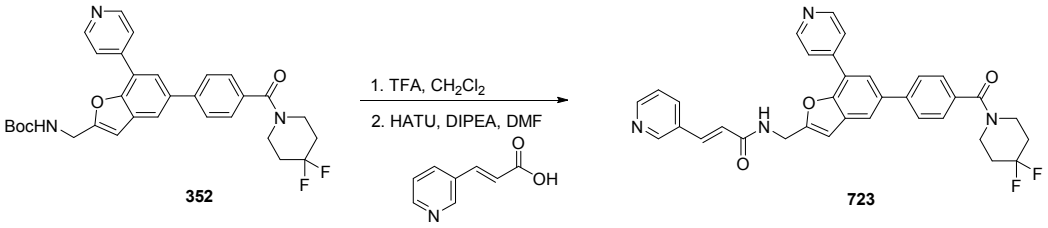
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(piridin-4-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (722).



352 722

[00863] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(piridin-4-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**722**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con los Procedimientos Generales 3 y 4. Rendimiento: 40%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 6 Hz, 2H), 8.63 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.11-8.01 (m, 4H), 7.96-7.86 (m, 3H), 7.65-7.54 (m, 3H), 7.37 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.53-6.38 (m, 4H), 4.62 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.78-3.44 (m, 4H), 2.14-2.01 (m, 4H). LCMS: *m/z* 594.2 [M+H]$^+$, t_R = 1.68 min.

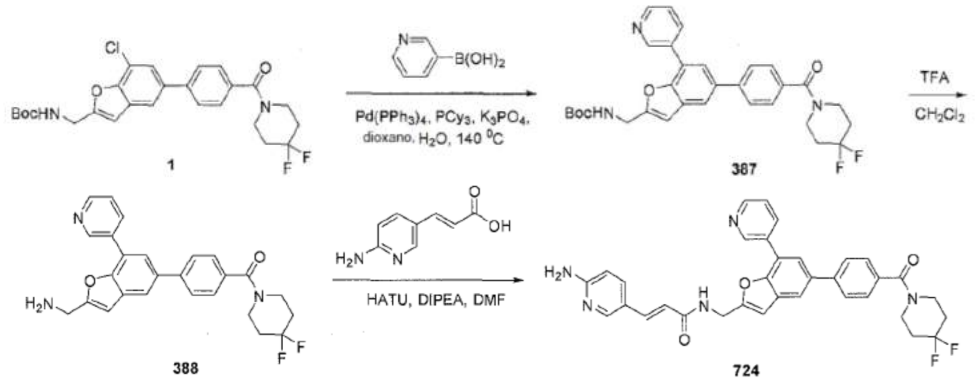
Síntesis de (*E*)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(piridin-4-il)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (723).



352 723

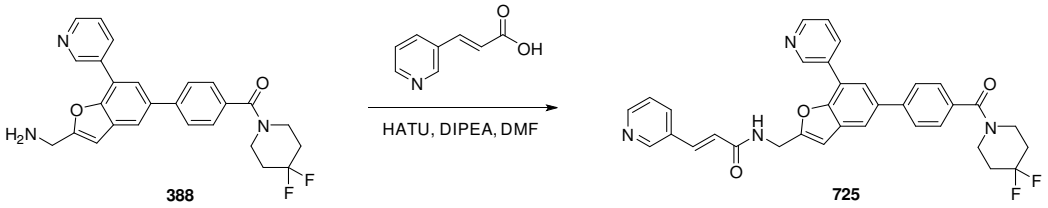
[00864] Se sintetizó (*E*)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(piridin-4-il)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (**723**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con los Procedimientos Generales 3 y 4. Rendimiento: 48%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.82-8.71 (m, 3H), 8.57 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.09-7.99 (m, 4H), 7.97-7.86 (m, 3H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.49-7.42 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.83 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.79-3.43 (m, 4H), 2.14-1.99 (m, 4H). LCMS: *m/z* 579.2 [M+H]$^+$, t_R = 1.72 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(piridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (724).



[00865] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(piridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**724**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**699**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.86-8.79 (m, 1H), 8.71-8.65 (m, 1H), 8.50-8.41 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13-8.06 (m, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 2H), 7.68-7.52 (m, 3H), 7.45 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.59 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.60-3.43 (m, 4H), 2.16-1.98 (m, 4H). LCMS: *m/z* 594.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.34 min.

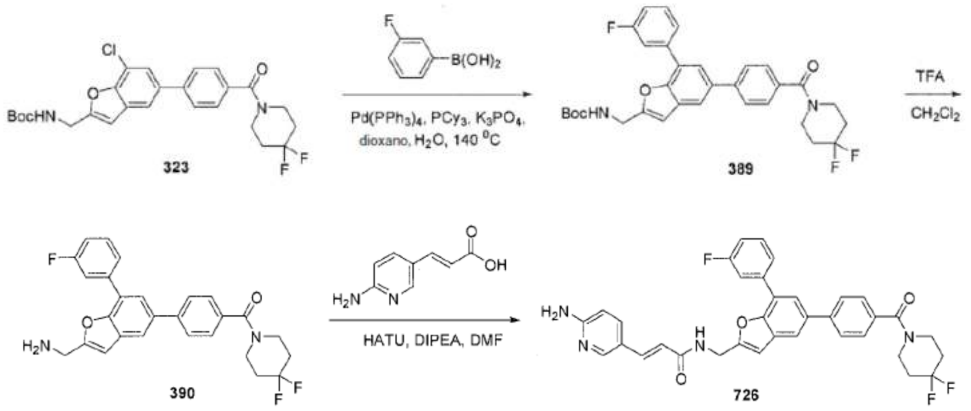
Síntesis de (*E*)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(piridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (725).



[00866] Se sintetizó (*E*)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(piridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (**725**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento: 20%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.93 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.90-8.84 (m, 1H), 8.78-8.72 (m, 1H), 8.67-8.60

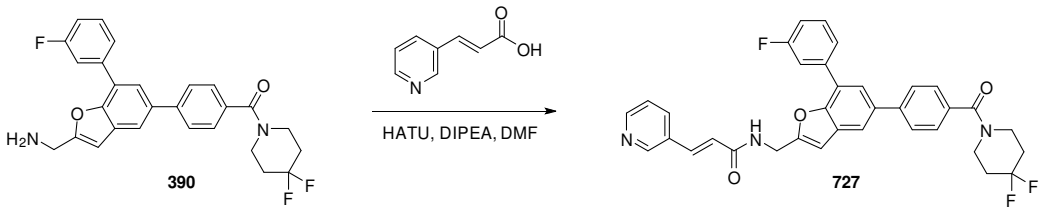
(m, 2H), 8.21-8.15 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.96-7.87 (m, 3H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 4H), 6.95 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.78-3.45 (m, 4H), 2.13-1.99 (m, 4H). LCMS: *m/z* 579.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.74 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(3-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (726).



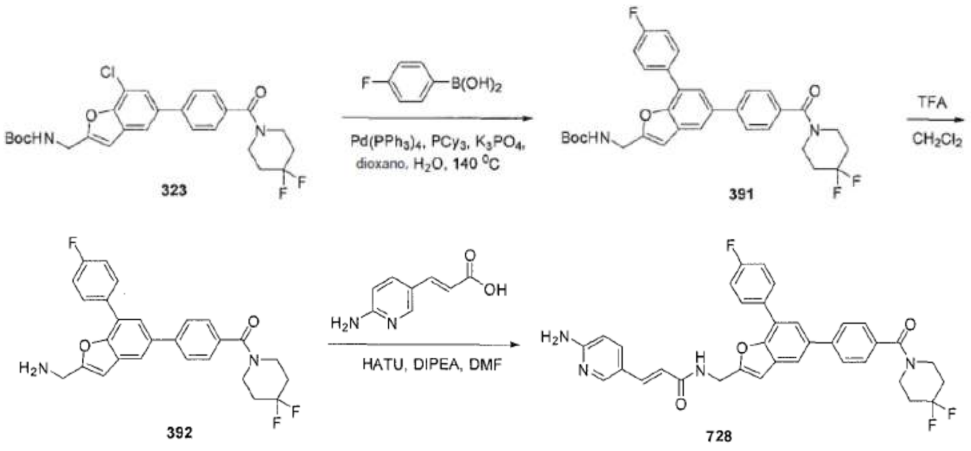
[00867] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(3-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**726**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**699**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.96 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.92-7.81 (m, 6H), 7.63-7.54 (m, 4H), 7.44 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.33-7.24 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.81-3.60 (m, 4H), 2.15-2.01 (m, 4H). LCMS: *m/z* 611.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.79 min.

Síntesis de (*E*)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(3-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (727).



[00868] Se sintetizó (*E*)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(3-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (**727**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento: 39%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.59-8.53 (m, 1H), 8.01 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.93-7.81 (m, 5H), 7.63-7.51 (m, 4H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.82 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.81-3.44 (m, 4H), 2.14-2.00 (m, 4H). LCMS: *m/z* 596.3 $[M+H]^+$, t_R = 2.11 min.

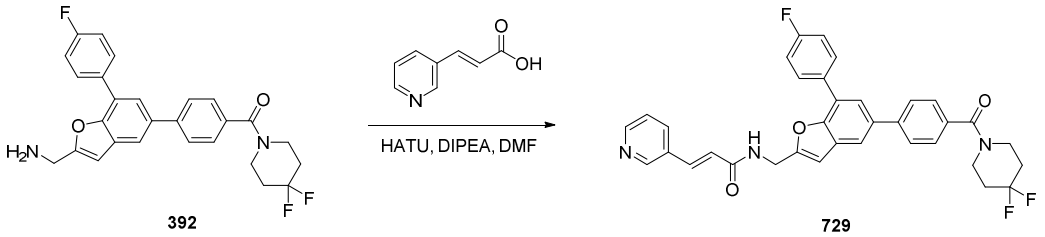
Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (728).



[00869] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**728**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**699**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, J = 6 Hz, 1H),

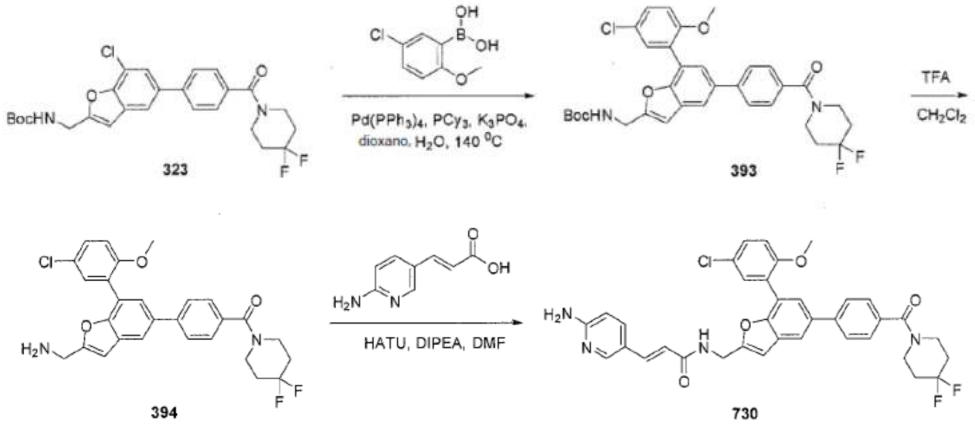
8.27-8.15 (m, 2H), 8.13-8.00 (m, 3H), 7.92 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.82-7.71 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.49-7.33 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.80-3.40 (m, 4H), 2.14-1.98 (m, 4H). LCMS: *m/z* 611.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.88 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (729).



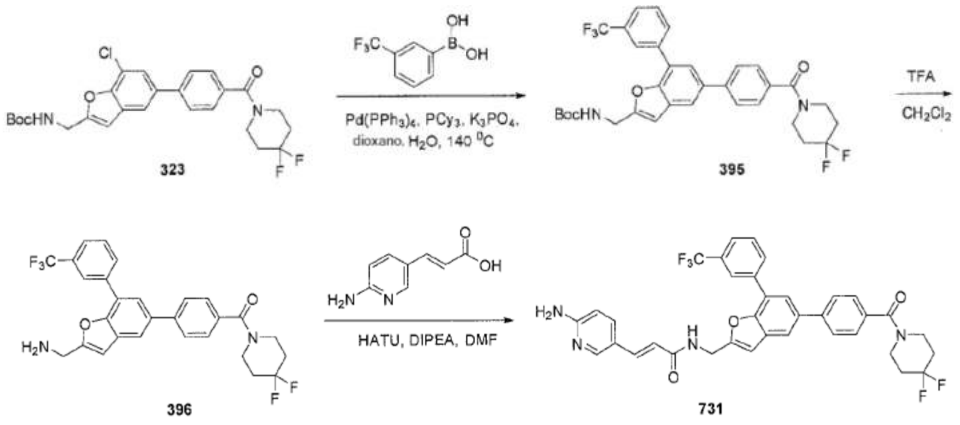
[00870] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**729**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento: 19%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.59-8.54 (m, 1H), 8.08-7.98 (m, 3H), 7.93 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 3H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 3.79-3.44 (m, 4H), 2.14-2.01 (m, 4H). LCMS: *m/z* 596.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.92 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (730).



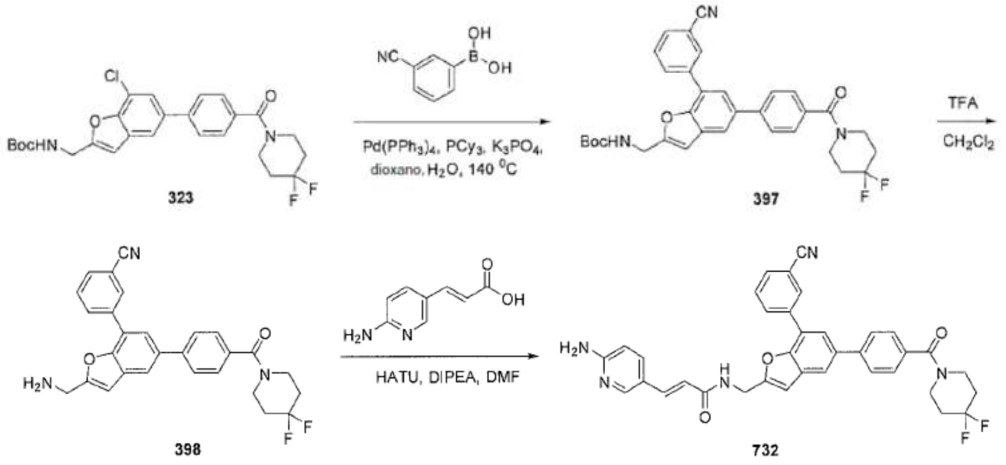
[00871] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**730**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**699**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.62-7.46 (m, 6H), 7.33 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.49-6.36 (m, 4H), 4.52 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.72-3.44 (m, 4H), 2.13-1.99 (m, 4H). LCMS: *m/z* 657.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.89 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(3-(trifluorometil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (731).



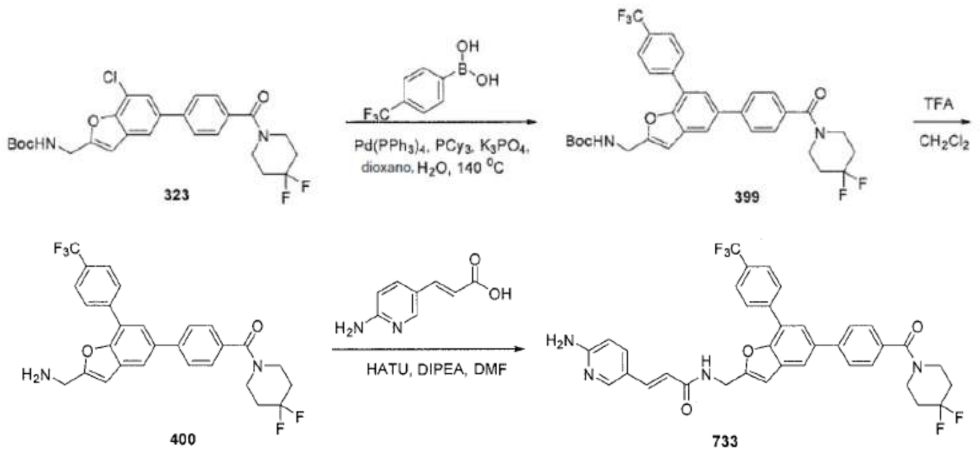
[00872] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(3-(trifluorometil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**731**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**699**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.34-8.06 (m, 6H), 7.99 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.93-7.85 (m, 3H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.60 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.79-3.42 (m, 4H), 2.14-1.97 (m, 4H). LCMS: *m/z* 661.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.54 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(3-cianofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (732).



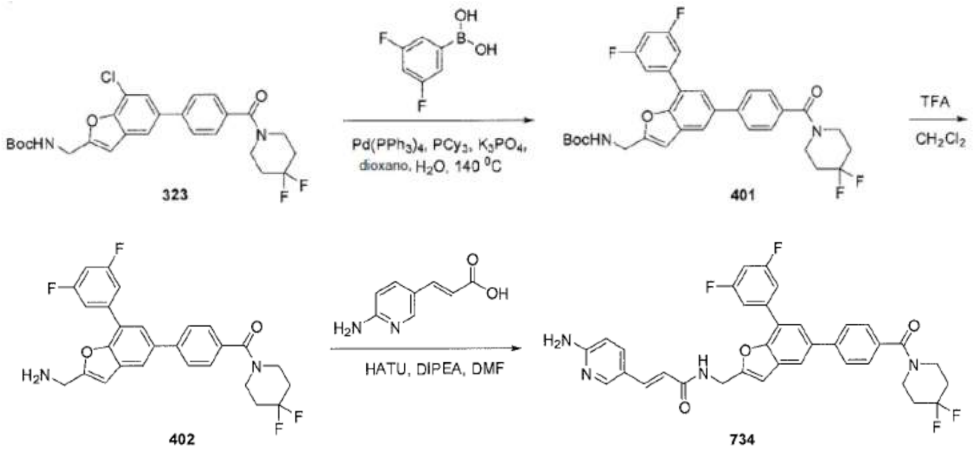
[00873] (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(3-cianofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**732**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66-8.59 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 8.01-7.96 (m, 1H), 7.96-7.87 (m, 4H), 7.76 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.65-7.53 (m, 3H), 7.37 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.54-6.38 (m, 4H), 4.61 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.81-3.46 (m, 4H), 2.16-1.99 (m, 4H). LCMS: *m/z* 618.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.81 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (733).



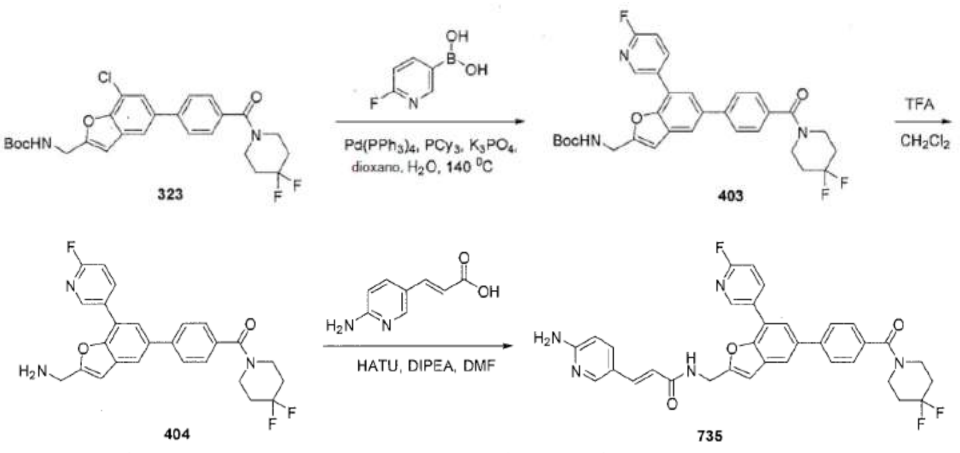
[00874] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**733**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**699**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.26-8.18 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95-7.83 (m, 5H), 7.64-7.53 (m, 3H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.49-6.30 (m, 4H), 4.60 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.80-3.43 (m, 4H), 2.13-1.99 (m, 4H). LCMS: *m/z* 661.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.93 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(3,5-difluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (734).



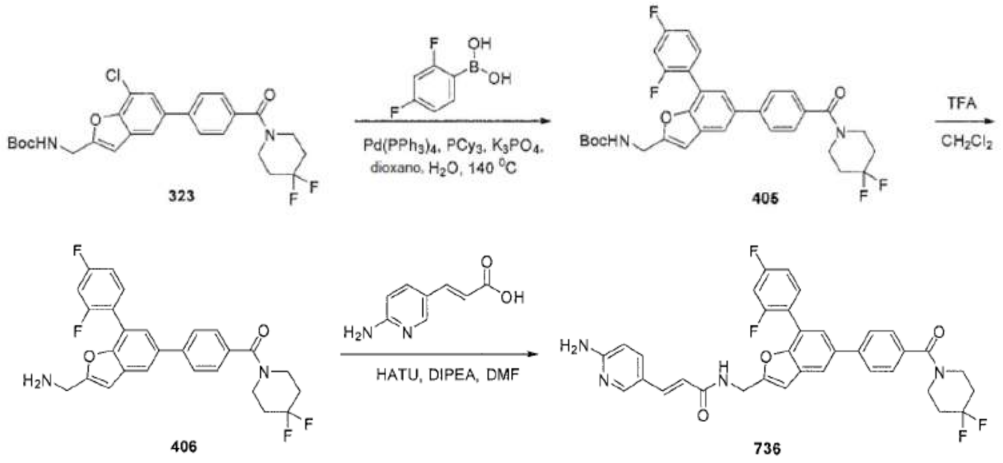
[00875] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(3,5-difluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**734**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**699**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (t, J = 5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94-7.87 (m, 3H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 3H), 7.41-7.29 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 1H), 6.50-6.32 (m, 4H), 4.62 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.80-3.44 (m, 4H), 2.15-2.01 (m, 4H). LCMS: *m/z* 629.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.89 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(6-fluoropiridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (735).



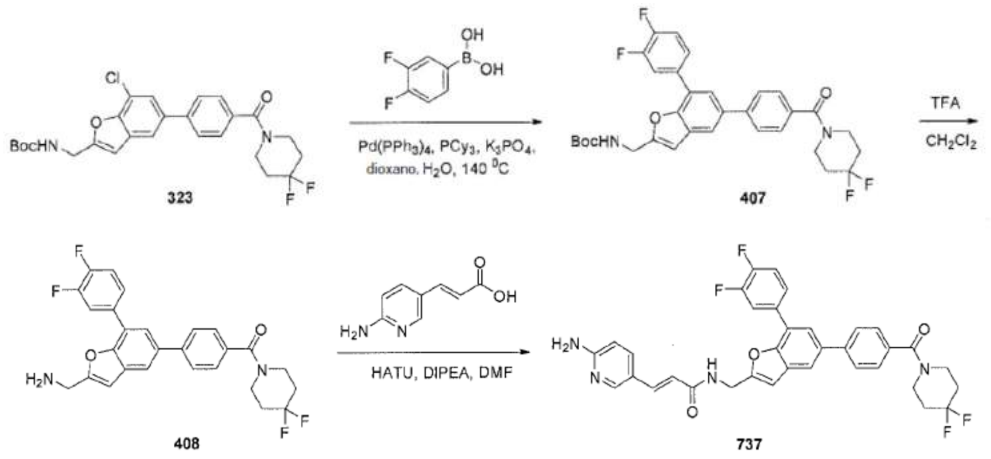
[00876] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(6-fluoropiridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**735**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**699**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.84 (t, J = 5 Hz, 1H), 8.65-8.58 (m, 1H), 8.23-8.03 (m, 4H), 7.99 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.93-7.86 (m, 3H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 2H), 6.96 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.59 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.80-3.45 (m, 4H), 2.15-1.99 (m, 4H). LCMS: m/z 612.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.78 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(2,4-difluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (736).



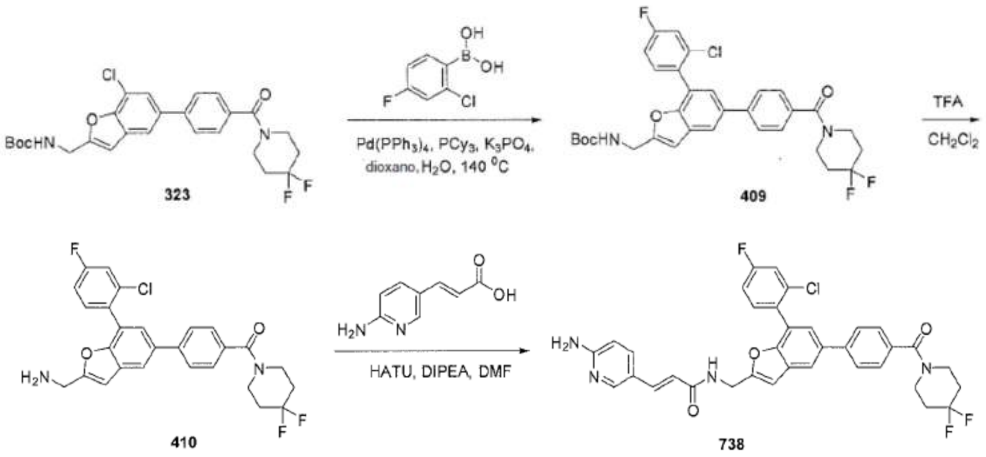
[00877] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(2,4-difluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**736**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**699**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63-8.57 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85-7.76 (m, 3H), 7.64-7.43 (m, 5H), 7.37-7.25 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.50-6.36 (m, 4H), 4.53 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.80-3.43 (m, 4H), 2.13-1.98 (m, 4H). LCMS: m/z 628.9 $[M+H]^+$, t_R = 2.02 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(3,4-difluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (737).



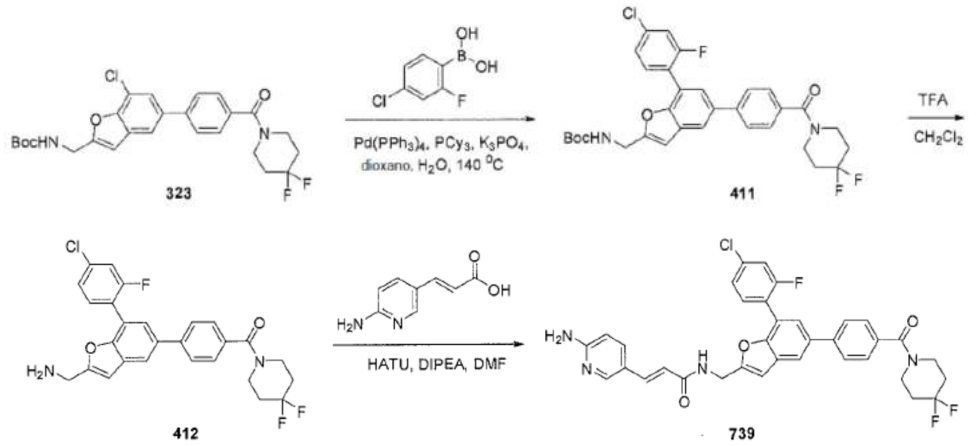
[00878] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(3,4-difluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**737**)) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**699**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.15-8.06 (m, 2H), 7.97-7.79 (m, 5H), 7.65-7.53 (m, 4H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.50-6.39 (m, 4H), 4.61 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.80-3.42 (m, 4H), 2.16-1.96 (m, 4H). LCMS: m/z 629.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.88 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (738).



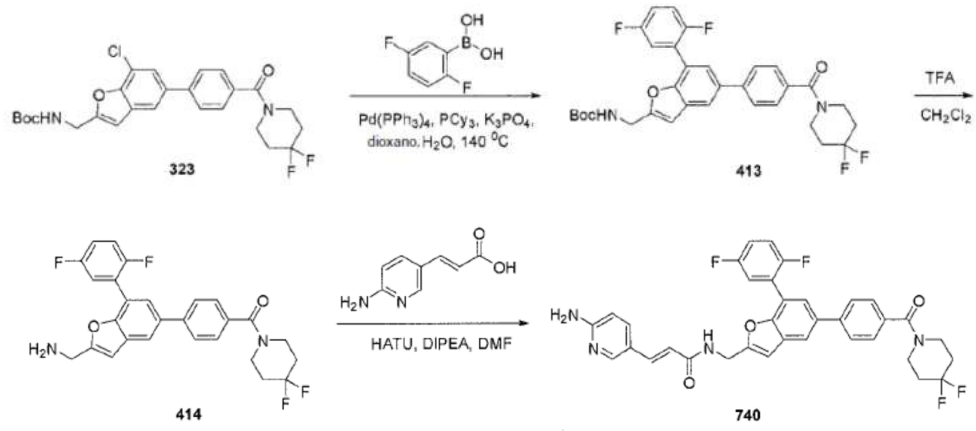
[00879] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**738**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**699**). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 3H), 7.42-7.27 (m, 3H), 7.16-7.08 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.85-3.45 (m, 4H), 2.09-1.84 (m, 4H). LCMS: *m/z* 645.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.50 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (739).



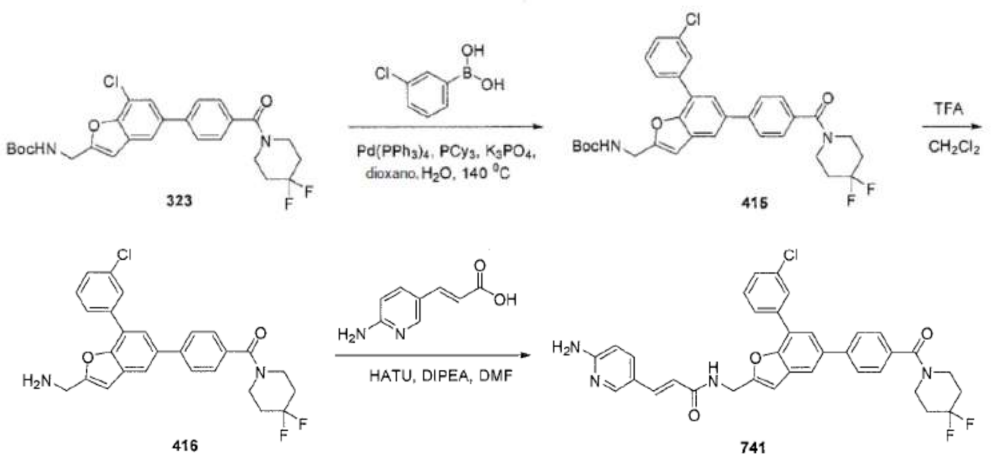
[00880] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**739**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**699**). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.84-7.55 (m, 9H), 7.47 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.94-3.60 (m, 4H), 2.19-1.97 (m, 4H). LCMS: *m/z* 645.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.92 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(2,5-difluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (740).



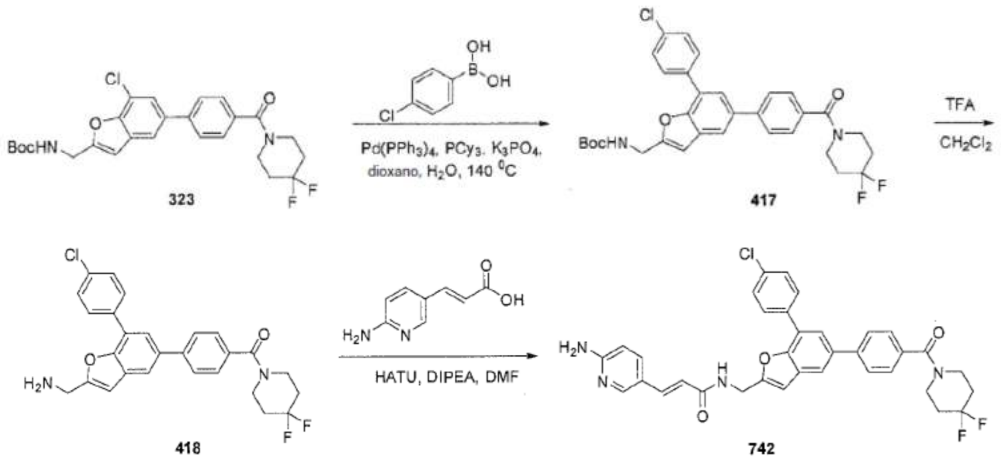
[00881] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(2,5-difluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**740**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**699**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.09-7.97 (m, 2H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.72-7.28 (m, 8H), 6.86 (s, 1H), 6.56-6.31 (m, 4H), 4.60-4.49 (m, 2H), 3.84-3.41 (m, 4H), 2.18-1.94 (m, 4H). LCMS: *m/z* 629.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.88 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(3-clorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (741).



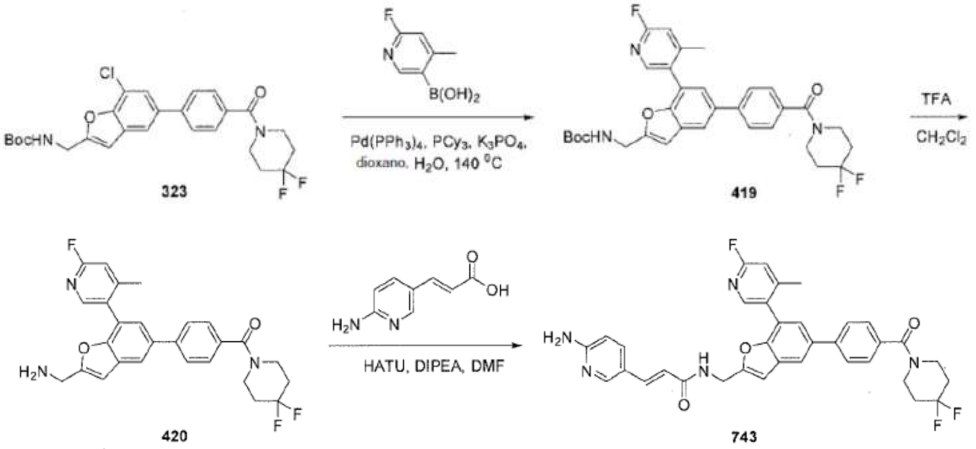
[00882] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(3-clorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**741**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**699**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65-8.56 (m, 1H), 8.13-7.77 (m, 7H), 7.70-7.48 (m, 5H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.56-6.36 (m, 4H), 4.70-4.48 (m, 2H), 3.84-3.40 (m, 4H), 2.18-1.96 (m, 4H). LCMS: *m/z* 627.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.91 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-clorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (742).



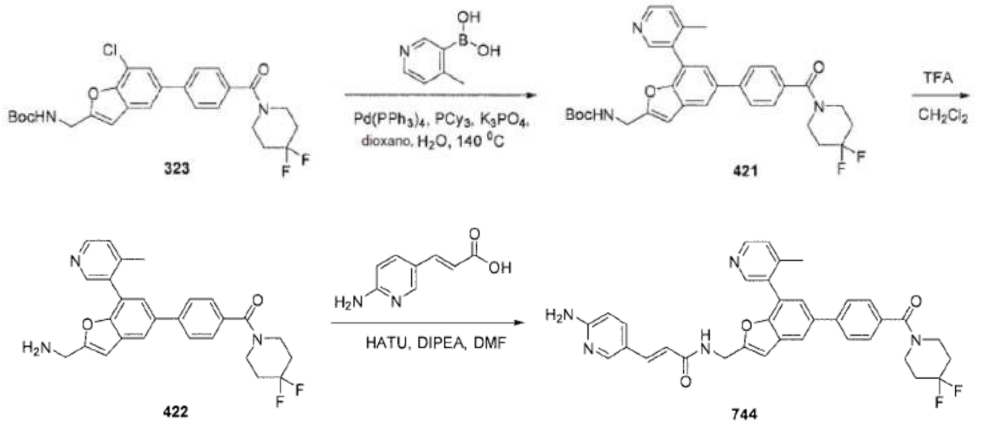
[00883] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-clorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**742**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**699**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66- 8.58 (m, 1H), 8.13-7.51 (m, 12H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.57-6.31 (m, 4H), 4.68-4.51 (m, 2H), 3.85-3.42 (m, 4H), 2.19-1.96 (m, 4H). LCMS: *m/z* 627.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.94 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (743).



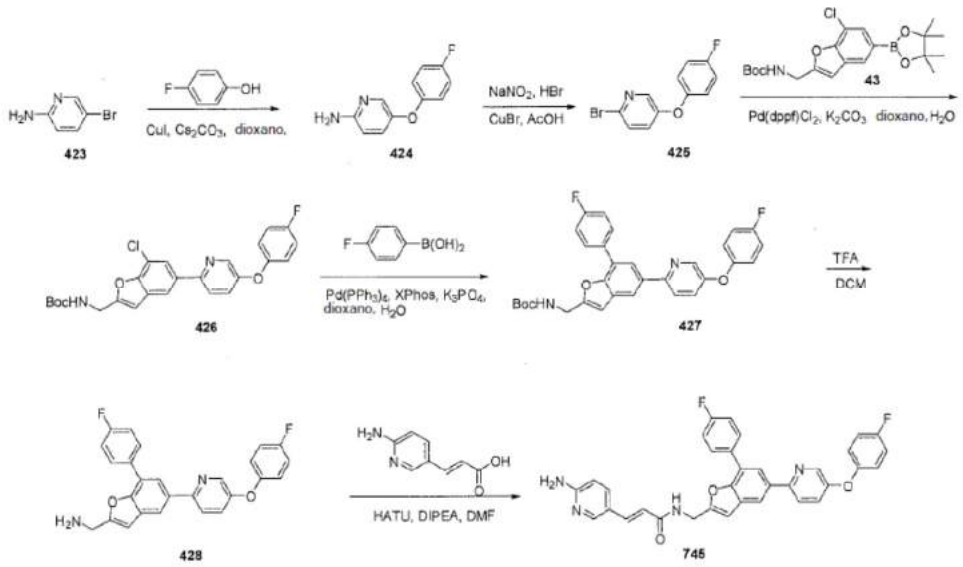
[00884] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**743**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**699**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82-8.76 (m, 1H), 8.30-8.00 (m, 5H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60-7.52 (m, 4H), 7.42 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.97 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.56 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.77-3.44 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 4H). LCMS: *m/z* 626.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.41 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(4-metilpiridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (744).



[00885] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(4-metilpiridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**744**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**699**), Rendimiento: 51%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84-8.69 (m, 3H), 8.39-8.04 (m, 5H), 7.88-7.54 (m, 6H), 7.42 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.58 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.84-3.38 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.14-1.99 (m, 4H). LCMS: *m/z* 608.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.30 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (745).



[00886] Síntesis de 5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-amina (424): se disolvió 5-bromopiridin-2-amina (**423**; 1 g, 5.8 mmol) en dioxano (20 mL). Se agregaron 4-fluorofenol (0.7 g, 5.8 mmol), CuI (0.1 g, 0.6 mmol) y Cs_2CO_3 (3.8 g, 11.6 mmol) a 25 ^{0}C. La mezcla de reacción se calentó a 110 ^{0}C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 20%/éter de petróleo) para proporcionar 150 mg de 5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-amina (**424**) como un sólido blanco (13% de rendimiento). LCMS: *m/z* 205.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.23 min.

[00887] Síntesis de 2-bromo-5-(4-fluorofenoxi)piridina (3): se disolvió 5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-amina (**424**; 200 mg, 1 mmol) en 5 mL de AcOH, la mezcla se enfrió a 0 ℃ y se desgasificó. Se agregó $NaNO_2$ (76 mg,

1.2 mmol). Después de agitarse durante 0.5 h, se agregó CuBr (170 mg, 1.2 mmol) y solución acuosa de HBr (2 mL). La mezcla se agitó a 25 ˚C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con 20 mL de H_2O, se extrajo con EtOAc (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 20%/éter de petróleo) para proporcionar 100 mg de 2-bromo-5-(4-fluorofenoxi)piridina **(425**) como un sólido blanco (37% de rendimiento). LCMS: *m/z* 270.0 $[M+H]^+$; t_R = 1.73 min.

[00888] Síntesis de (7-cloro-5-(5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (426): una mezcla de 2-bromo-5-(4-fluorofenoxi)piridina (**425**; 135 mg, 0.5 mmol), (7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (203 mg, 0.5 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (41 mg, 0.05 mmol) y K_2CO_3 (138 mg, 1 mmol) en 5 mL de dioxano y 0.5 mL de H_2O se agitó a 100 ˚C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL), se extrajo con EtOAc (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4 y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 20%/éter de petróleo) para proporcionar 170 mg de (7-cloro-5-(5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**426**) como un sólido blanco (71% de rendimiento). LCMS: *m/z* 469.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.89 min.

[00889] Síntesis de (5-(5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (427): se agregaron (7-cloro-5-(5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**426**; 180 mg, 0.4 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (60 mg, 0.4 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (42 mg, 0.04 mmol), XPhos (36 mg, 0.08 mmol) y K_3PO_4 (170 mg, 0.8 mmol) a una mezcla de dioxano (5

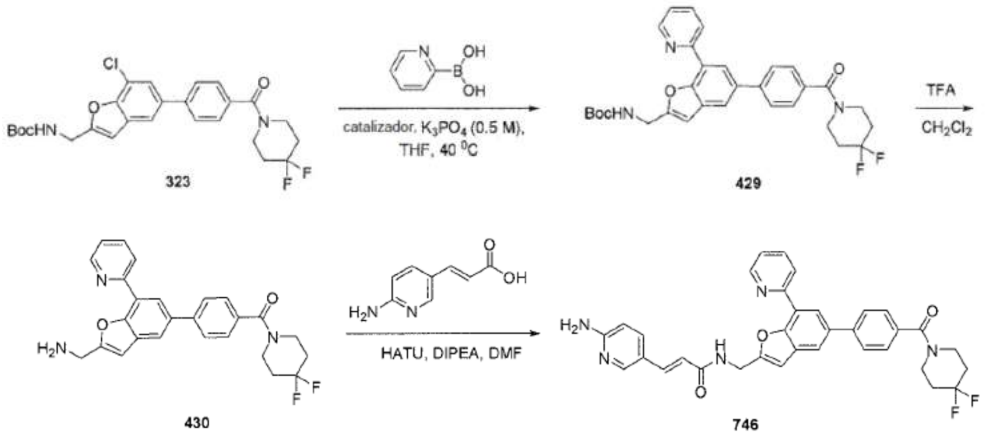
mL) y agua (0.5 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 30%/éter de petróleo) para proporcionar 100 mg de (5-(5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**427**) como un sólido blanco (47% de rendimiento). LCMS: *m/z* 529.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.92 min.

[00890] Síntesis de (5-(5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metanamina (428): se disolvió (5-(5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**427**; 100 mg, 0.19 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). Se agregó por goteo TFA (1 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar (5-(5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metanamina (**428)**, que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (80 mg, 100% de rendimiento). LCMS: *m/z* 429.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.49 min.

[00891] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (745): se disolvió (5-(5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metanamina (**428**; 80 mg, 0.19 mmol) en DMF (3 mL). Se agregaron ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (31 mg, 0.19 mmol), HATU (72 mg, 0.19 mmol), y DIPEA (50 mg, 0.38 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC preparativa sin procesamiento para proporcionar (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**745**) (45 mg, 41% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7.94-7.76 (m, 6H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.15-6.99 (m, 6H), 6.72

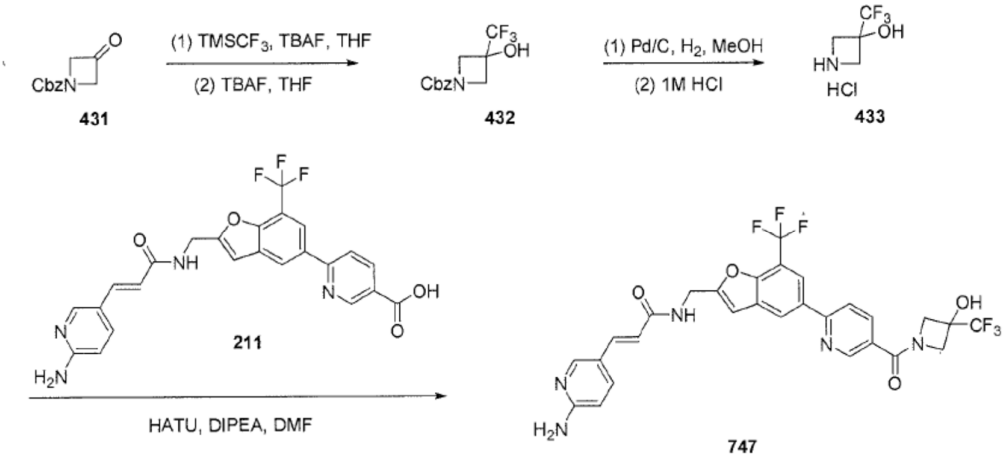
(s, 1H), 6.48 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H). LCMS: *m/z* 575.2 $[M+H]^+$, t_R = 2.01 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (746).



[00892] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**746**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**699**). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76-8.69 (m, 1H), 8.40-8.34 (m, 1H), 8.25 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.09-7.98 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.54-7.42 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.95-3.61 (m, 4H), 2.18-2.04 (m, 4H). LCMS: *m/z* 594.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.74 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (747).



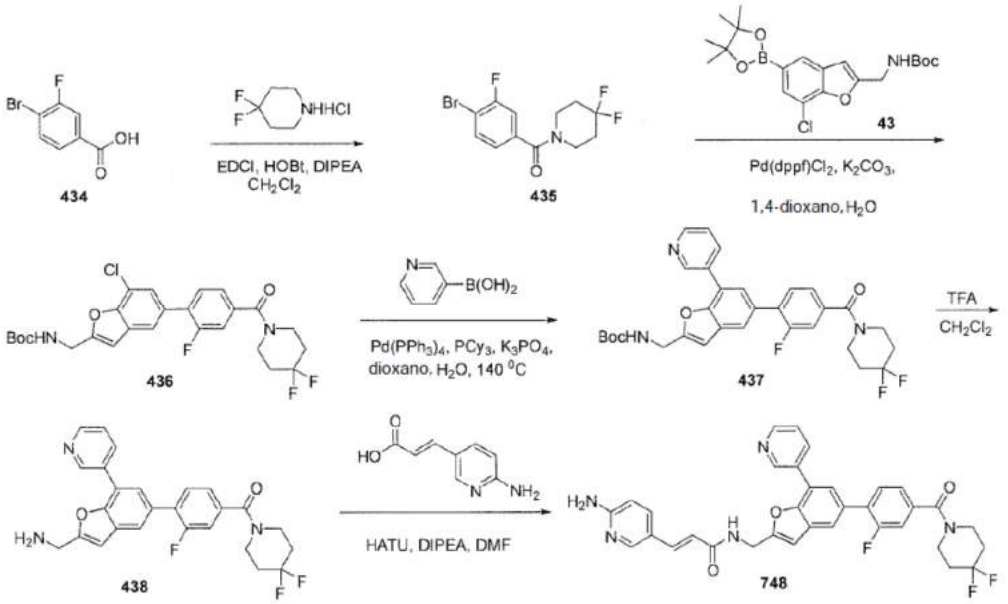
[00893] Síntesis de 3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidina-1-carboxilato de bencilo (432): se disolvió 3-oxoazetidina-1-carboxilato de bencilo (**431**, 1.0 g, 6.1 mmol) en THF (20 mL). Se agregó por goteo $TMSCF_3$ (2.2 g, 9.1 mmol) a 0 °C (baño de hielo) durante 5 min seguido de TBAF (156 mg, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min. Una solución de TBAF (1.6 g, 6.1 mmol) en THF (5 mL) se agregó a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se lavó con agua (20 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidina-1-carboxilato de bencilo (**432**) (1.1 g, 82% de rendimiento) como un sólido blanco, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7.50-7.27 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.98 (s, 2H).

[00894] Síntesis de hidrocloruro de 3-(trifluorometil)azetidin-3-ol (433): 3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidina-1-carboxilato de bencilo (**432,** 500 mg, 1.9 mmol) se disolvió en metanol (40 mL). Se agregó paladio sobre carbono (10% Pd, 100 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se trató con HCl (2 mL, solución 1N acuosa). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentraron bajo presión

reducida para proporcionar hidrocloruro de 3-(trifluorometil)azetidin-3-ol (**433)** (340 mg, 100% de rendimiento), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00895] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (747): (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(747)** se sintetizó utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. (50 mg, 22% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.92-8.86 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27-8.17 (m, 4H), 8.13 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.62 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 5 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 11 Hz, 1H), 2.93 (s, 1H). LCMS: *m/z* 606.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.40 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)-7-(piridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (748).



Síntesis de (4-bromo-3-fluorofenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (435).

[00896] Se disolvió ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (**434**; 2.2 g, 10 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL) e hidrocloruro de 4,4-difluoropiperidina (1.6 g, 10 mmol) se agregó a 0 °C (baño de hielo). Se agregaron por goteo EDCI (2.3 g, 12 mmol) e hidrato de HOBt (1.6 g, 12 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (2.6 g, 20 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (100 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera, se secó sobre anhidro Na_2SO_4, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (4-bromo-3-fluorofenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**435**), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (3 g, 93% de rendimiento). LCMS: *m/z* 322.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.63 min.

[00897] Síntesis de (7-cloro-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (436): se agregaron (4-bromo-3-fluorofenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona

(**435**; 786 mg, 2.45 mmol), (7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**43**; 1 g, 2.45 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (204 mg, 0.25 mmol), y K_2CO_3 (676 mg, 4.9 mmol) en una mezcla de dioxano (20 mL) y agua (2 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 95 ^{0}C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 20%/éter de petróleo) para proporcionar 1.0 g de (7-cloro-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**436**) como un sólido blanco (78% de rendimiento). LCMS: *m/z* 523.1 $[M+H]^+$, t_R = 2.06 min.

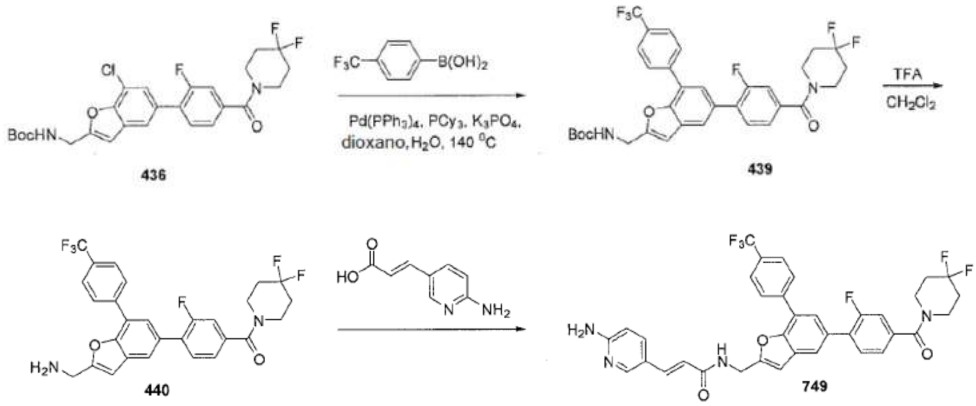
[00898] Síntesis de (5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)-7-(piridin-3-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (437): se agregaron (7-cloro-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**436**; 500 mg, 0.96 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (177 mg, 1.4 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (222 mg, 0.19 mmol), triciclohexilfosfina (81 mg, 0.29 mmol) y K_3PO_4 (248 mg, 1.9 mmol) a una mezcla de dioxano (10 mL) y agua (2 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 140 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 10 mL de agua, se extrajo con EtOAc (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 50%/éter de petróleo) para proporcionar (5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)-7-(piridin-3-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**437**) como un sólido blanco (240 mg, 44% de rendimiento). LCMS: *m/z* 566.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.59 min.

[00899] Síntesis de (4-(2-(aminometil)-7-(piridin-3-il)benzofuran-5-il)-3-fluorofenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (438): se disolvió (5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)-7-(piridin-3-

il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**437**; 240 mg, 0.43 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). Se agregó por goteo TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar (4-(2-(aminometil)-7-(piridin-3-il)benzofuran-5-il)-3-fluorofenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**438**), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (250 mg, 100% de rendimiento). LCMS: *m/z* 466.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.56 min.

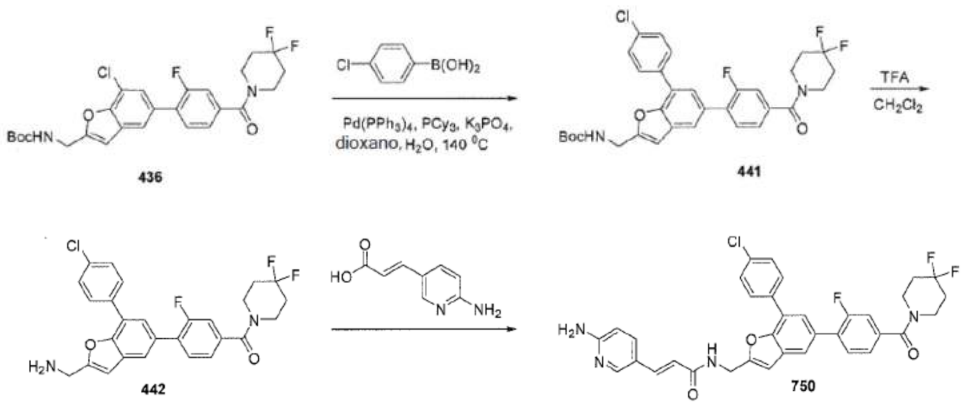
[00900] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)-7-(piridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (748): se disolvió (4-(2-(aminometil)-7-(piridin-3-il)benzofuran-5-il)-3-fluorofenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**438**; 250 mg, 0.43 mmol) en DMF (4 mL) y se agregó ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (84 mg, 0.51 mmol) a 0 °C. Se agregó HATU (194 mg, 0.51 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (111 mg, 0.86 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó HPLC prep. para proporcionar 38 mg de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)-7-(piridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(748)** (15% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.69-8.59 (m, 2H), 8.38-8.30 (m, 1H), 8.08 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.51-6.36 (m, 4H), 4.61 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.82-3.64 (m, 2H), 3.58-3.40 (m, 2H), 2.14-2.00 (m, 4H). LCMS: *m/z* 612.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.72 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (749).



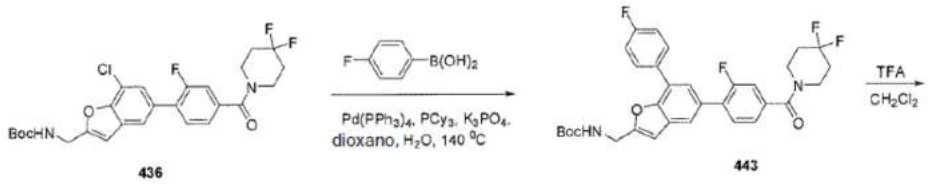
[00901] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**749**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**748**), Rendimiento: 43%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 8.22-8.14 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.93-7.85 (m, 3H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 7.44-7.33 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.52-6.38 (m, 4H), 4.61 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 3.79-3.43 (m, 4H), 2.16-1.99 (m, 4H). LCMS: *m/z* 679.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.95 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-clorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (750).



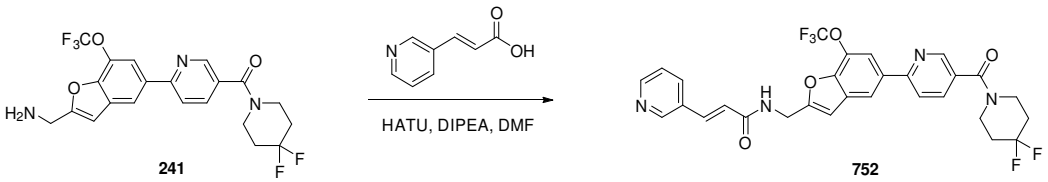
[00902] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-clorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**750**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**748**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.68-7.56 (m, 4H), 7.48 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 7.44-7.32 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.51-6.39 (m, 4H), 4.59 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.79-3.42 (m, 4H), 2.15-2.00 (m, 4H). LCMS: *m/z* 645.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.51 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (751).



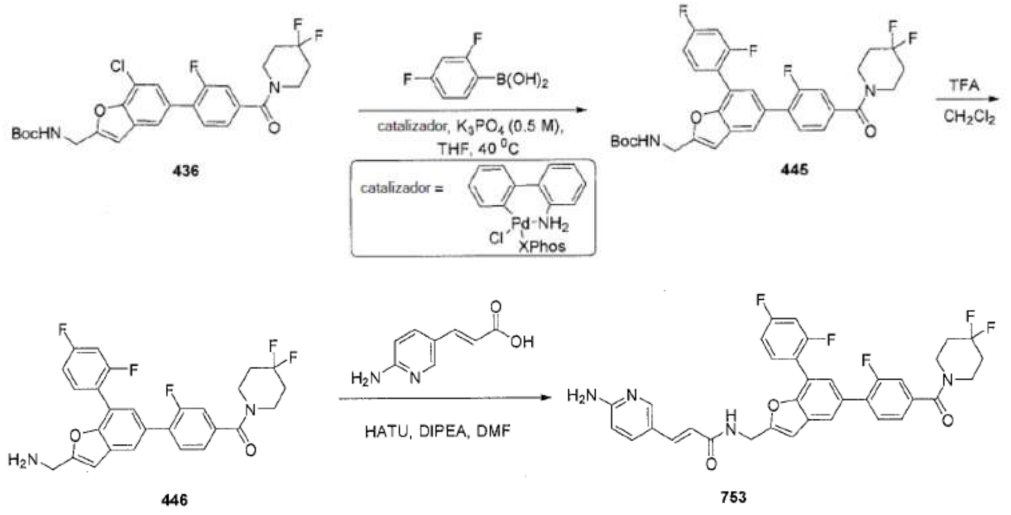
[00903] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**751**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**748**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.68-7.56 (m, 4H), 7.48 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 7.44-7.32 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.51-6.39 (m, 4H), 4.59 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.79-3.42 (m, 4H), 2.15-2.00 (m, 4H). LCMS: *m/z* 645.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.51 min.

Síntesis de (*E*)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometoxi)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (752).



[00904] Se sintetizó (*E*)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometoxi)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamina (**752**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento: 27%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 8.81-8.74 (m, 2H), 8.60-8.54 (m, 1H), 8.45 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.20-8.11 (m, 2H), 8.05-7.98 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.79-3.44 (m, 4H), 2.15-2.02 (m, 4H). LCMS: *m/z* 587.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.82 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(2,4-difluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (753).



[00905] Síntesis de (7-(2,4-difluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (445): se agregaron (7-cloro-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de

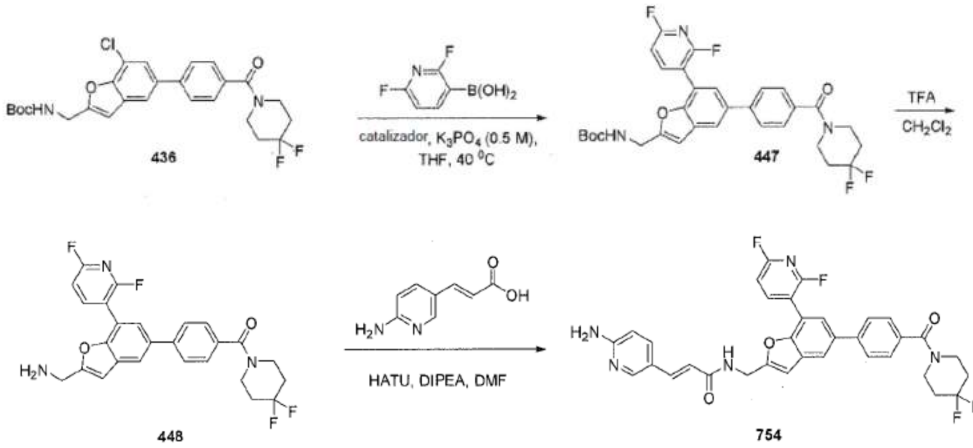
terc-butilo (436; 150 mg, 0.29 mmol), ácido 2,4-difluorofenilborónico (68 mg, 0.43 mmol), catalizador (23 mg, 0.03 mmol) y K_3PO_4 (1.2 mL, 0.6 mmol, 0.5 M) en THF (4 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 0-30%/éter de petróleo) para proporcionar (7-(2,4-difluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (445) (160 mg, 92% de rendimiento). LCMS: *m/z* 601.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.82 min.

[00906] Síntesis de (4-(2-(aminometil)-7-(2,4-difluorofenil)benzofuran-5-il)-3-fluorofenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (446): se disolvió (7-(2,4-difluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (445; 160 mg, 0.27 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). Se agregó TFA (3 mL) a 0 °C (baño de hielo). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 133 mg de (4-(2-(aminometil)-7-(2,4-difluorofenil)benzofuran-5-il)-3-fluorofenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (446), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (100% de rendimiento). LCMS: *m/z* 501.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.27 min.

[00907] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(2,4-difluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (753): se disolvió (4-(2-(aminometil)-7-(2,4-difluorofenil)benzofuran-5-il)-3-fluorofenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (446; 130 mg, 0.25 mmol) en DMF (5 mL) y se agregó ácido (*E*)-3-(piridin-3-il)acrílico (46 mg, 0.28 mmol) a 0 °C. Se agregó por goteo HATU (148 mg, 0.39 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (100 mg, 0.78 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 h. La

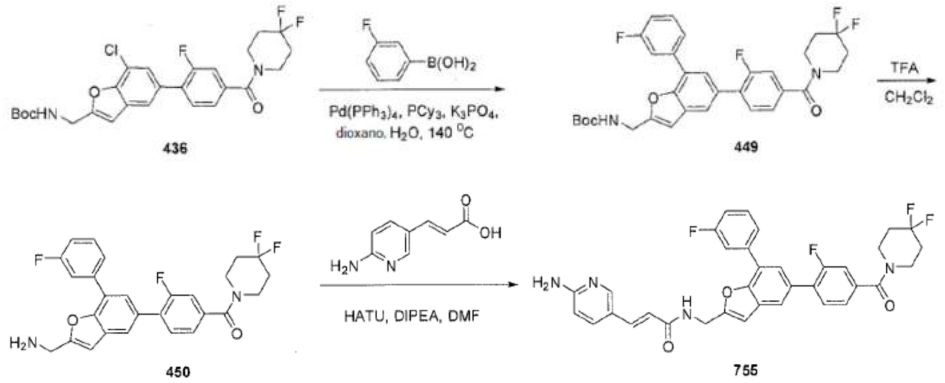
mezcla bruta se purificó mediante HPLC prep. sin procesamiento para proporcionar 60 mg de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(2,4-difluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (753). Rendimiento (36%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.06 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77-7.66 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.18-7.09 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.95-3.58 (m, 4H), 2.20-1.99 (m, 4H). LCMS: *m/z* 647.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.88 min.

Síntesis de (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(2,6-difluoropiridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (754).



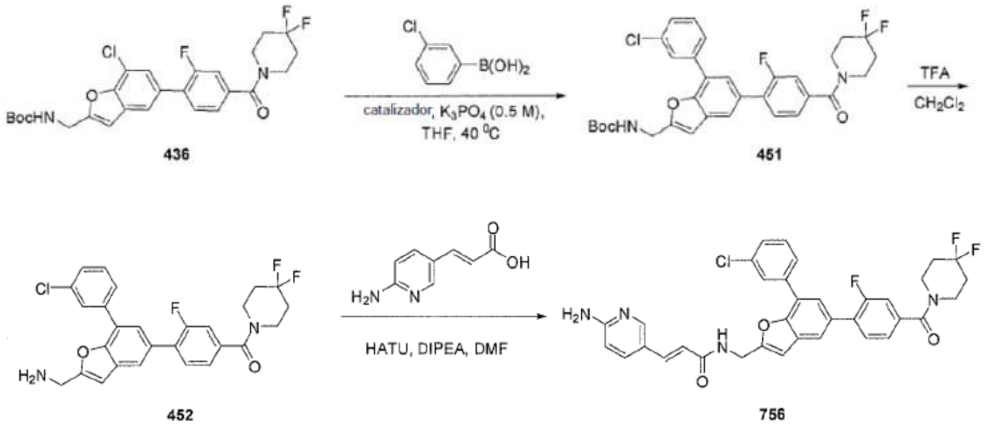
[00908] Se sintetizó (E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(2,6-difluoropiridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**754**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**753**). Rendimiento: 28%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62-8.51 (m, 2H), 8.09-8.00 (m, 2H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.50-6.36 (m, 4H), 4.55 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 3.77-3.41 (m, 4H), 2.14-1.97 (m, 4H). LCMS: *m/z* 630.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.81 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (755).



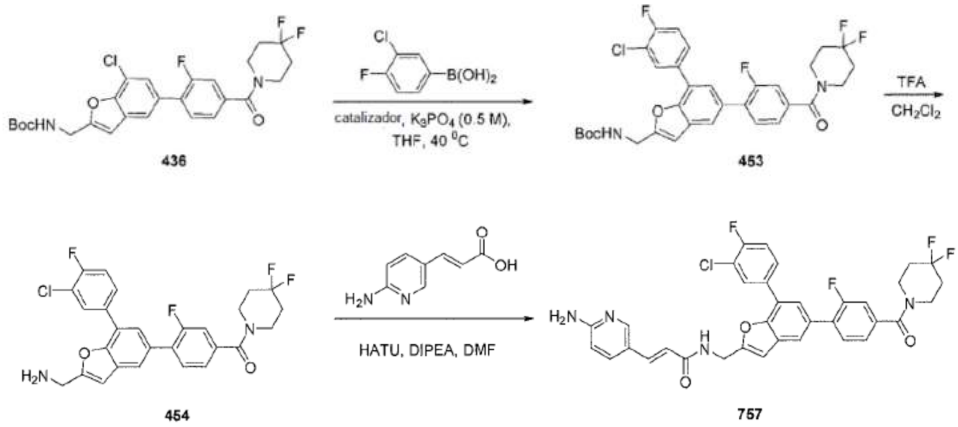
[00909] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**755**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**753**). Rendimiento: 34%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.24-8.03 (m, 4H), 7.86-7.38 (m, 9H), 7.29 (t, J = 9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.60 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.77-3.44 (m, 4H), 2.15-2.00 (m, 4H). LCMS: *m/z* 629.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.47 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(3-clorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (756).



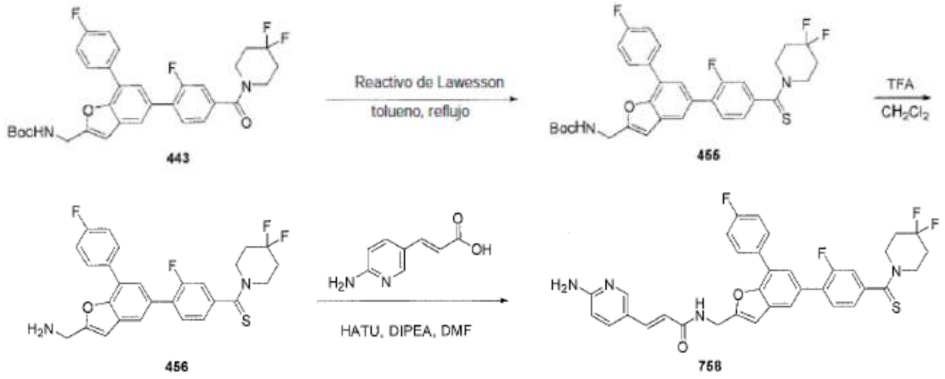
[00910] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(3-clorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**756**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**753**). Rendimiento: 15%. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08-8.05 (m, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.94-3.60 (m, 4H), 2.20-2.03 (m, 4H). LCMS: *m/z* 645.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.93 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (757).



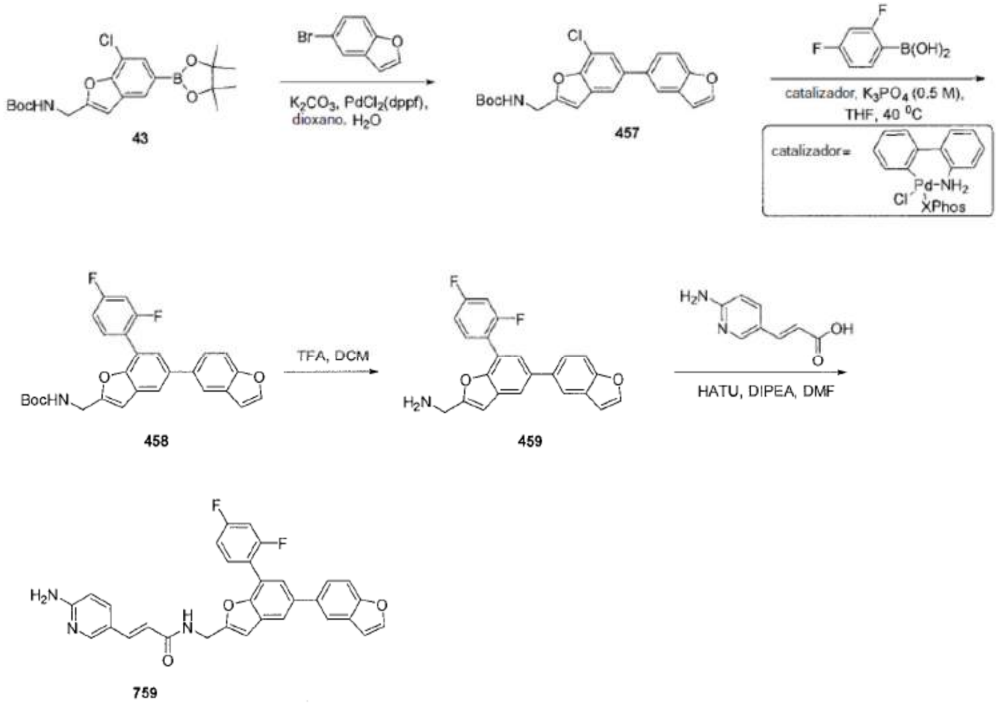
[00911] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**757**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**753**). Rendimiento: 8%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (t, J = 5 Hz, 1H), 8.20-8.14 (m, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 8.03-7.96 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.47 (d, J = 11 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.49-6.38 (m, 4H), 4.61 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.79-3.43 (m, 4H), 2.15-1.99 (m, 4H). LCMS: *m/z* 663.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.90 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)-2-fluorofenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (758).



[00912] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)-2-fluorofenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**758**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**705**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04-7.96 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.42-7.27 (m, 5H), 6.88 (s, 1H), 6.52-6.38 (m, 4H), 4.60 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.48-4.38 (m, 2H), 3.76-3.66 (m, 2H), 2.33-2.09 (m, 4H). LCMS: *m/z* 645.3 $[M+H]^+$, t_R = 1.99 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(2,4-difluorofenil)-5,5'-bibenzofuran-2-il) metil)acrilamina (759).



[00913] Síntesis de (7-cloro-5,5'-bibenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (457): se agregaron (7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**43**; 1.2 g, 3 mmol), 5-bromobenzofuran (500 mg, 2.5 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (200 mg, 0.25 mmol), y K_2CO_3 (1 g, 7.5 mmol) en una mezcla de (10:1) dioxano (20 mL) y agua (2 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 90 ^{0}C bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 10%/éter de petróleo) para proporcionar 720 mg de (7-cloro-5,5'-bibenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**457**) como un aceite incoloro (Rendimiento 71%). LCMS: *m/z* 420.0 $[M+Na]^+$, t_R = 1.91 min.

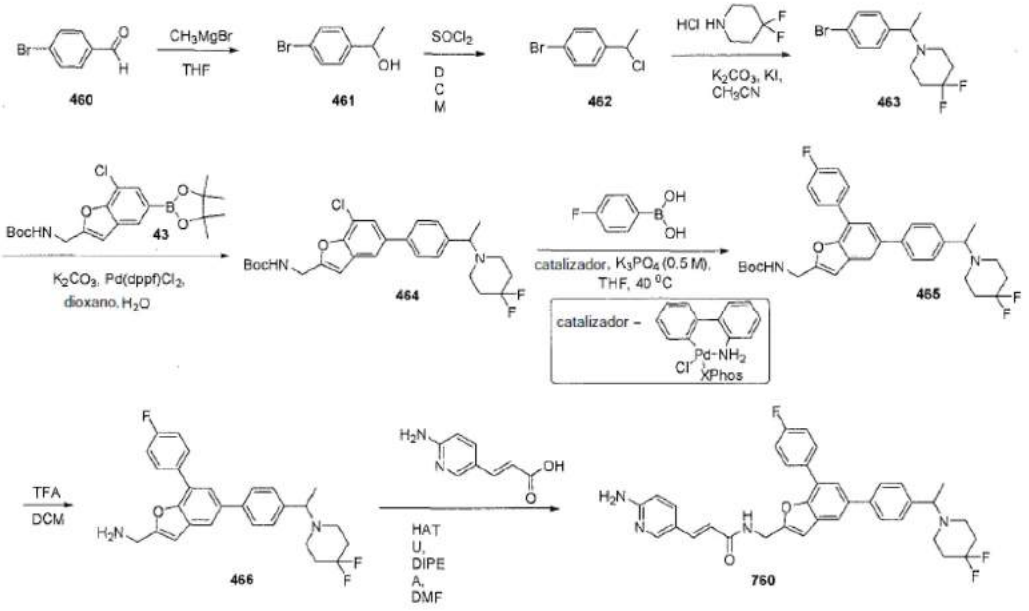
[00914] Síntesis de (7-(2,4-difluorofenil)-5,5'-bibenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (458): se agregaron (7-cloro-5,5'-bibenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**457**; 500 mg, 1.3 mmol), 2,4-difluorofenilácido borónico (300 mg, 1.9 mmol), catalizador (76 mg, 0.13 mmol) y K_3PO_4 (7.6 mL, 3.8 mmol, 0.5 M) en THF (20 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 0-10%/éter de petróleo) para proporcionar (7-(2,4-difluorofenil)-5,5'-bibenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**458**) (470 mg, 56% de rendimiento). LCMS: *m/z* 498.0 $[M+Na]^+$; t_R = 1.92 min.

[00915] Síntesis de (7-(2,4-difluorofenil)-5,5'-bibenzofuran-2-il)metanamina (459): se disolvió (7-(2,4-difluorofenil)-5,5'-bibenzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**458**; 150 mg, 0.32 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). Se agregó TFA (2 mL) a 0 °C (baño de hielo). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 118 mg de (7-(2,4-difluorofenil)-5,5'-bibenzofuran-2-il)metanamina (**459**), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (100% de rendimiento). LCMS: *m/z* 359.0 $[M-NH_2]^+$; t_R = 1.45 min.

[00916] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(2,4-difluorofenil)-5,5'-bibenzofuran-2-il)metil)acrilamina (759): se disolvió (7-(2,4-difluorofenil)-5,5'-bibenzofuran-2-il)metanamina (**459**; 118 mg, 0.31 mmol) en DMF (3 mL) y ácido (*E*)-3-(piridin-3-il)acrílico (56 mg, 0.34 mmol) se agregó a 0 °C. Se agregó HATU (130 mg, 0.34 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA por goteo (120 mg, 0.93 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 h. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC prep. sin procesamiento para proporcionar 45 mg de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(2,4-difluorofenil)-5,5'-bibenzofuran-2-il)metil)acrilamina **(759)**. Rendimiento (27%). ^1H RMN (400

MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (t, J = 5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.70-7.57 (m, 4H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.34 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.01 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.49-6.36 (m, 4H), 4.54 (d, J = 5 Hz, 2H). LCMS: *m/z* 522.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.99 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(1-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (760).



[00917] Síntesis de 1-(4-bromofenil)etanol (461): se disolvió 4-bromobenzaldehído (**460**; 3 g, 16.2 mmol) en THF (100 mL). La mezcla se enfrió a 0 ^{0}C (baño de hielo). Se agregó por goteo bromuro de metilmagnesio (8.1 mL, 24.3 mmol, 3 M en éter) durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 ^{0}C durante 2 h, se inactivó con solución saturada de NH_4Cl acuosa (20 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron

bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 0-20%/éter de petróleo) para proporcionar 2.6 g de 1-(4-bromofenil)etanol (**461**) como un aceite incoloro (80% de rendimiento).

[00918] Síntesis de 1-bromo-4-(1-cloroetil)benceno (462): se disolvió 1-(4-bromofenil)etanol (**461**; 1.1 g, 5.5 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL). La mezcla se enfrió a 0 ^{0}C (baño de hielo). Se agregó por goteo $SOCl_2$ (10 mL) durante 10 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se calentó a 50 ^{0}C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo, que se disolvió en EtOAc (150 mL). La mezcla se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ acuosa (100 mL), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar 940 mg de 1-bromo-4-(1-cloroetil)benceno (**462**) como un aceite incoloro (78% de rendimiento).

[00919] Síntesis de 1-(1-(4-bromofenil)etil)-4,4-difluoropiperidina (463): se disolvió 1-bromo-4-(1-cloroetil)benceno (**462**; 1.4 g, 6.2 mmol) en acetonitrilo (80 mL). Se agregaron 4,4-hidrocloruro de difluoropiperidina (1.2 g, 7.4 mmol), K_2CO_3 (2.6 g, 18.6 mmol) y KI (100 mg, 0.6 mmol) a 25 ^{0}C. La mezcla de reacción se calentó a 80 ^{0}C durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (60 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 0-10%/éter de petróleo) para proporcionar 1.5 g de 1-(1-(4-bromofenil)etil)-4,4-difluoropiperidina (**463**) como un aceite incoloro (79% de rendimiento). LCMS: *m/z* 304.0 $[M+H]^+$, t_R = 1.29 min.

[00920] Síntesis de (7-cloro-5-(4-(1-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (464): una mezcla de 1-(1-(4-bromofenil)etil)-4,4-difluoropiperidina (**463**; 740 mg, 2.4 mmol), (7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-

il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**43**; 1.2 g, 2.9 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (195 mg, 0.2 mmol) y K_2CO_3 (1 g, 7.2 mmol) en 20 mL de dioxano y 2 mL de H_2O se calentó a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 0-30%/éter de petróleo) para proporcionar 800 mg de (7-cloro-5-(4-(1-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**464**) como un aceite incoloro (65% de rendimiento). LCMS: *m/z* 505.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.53 min.

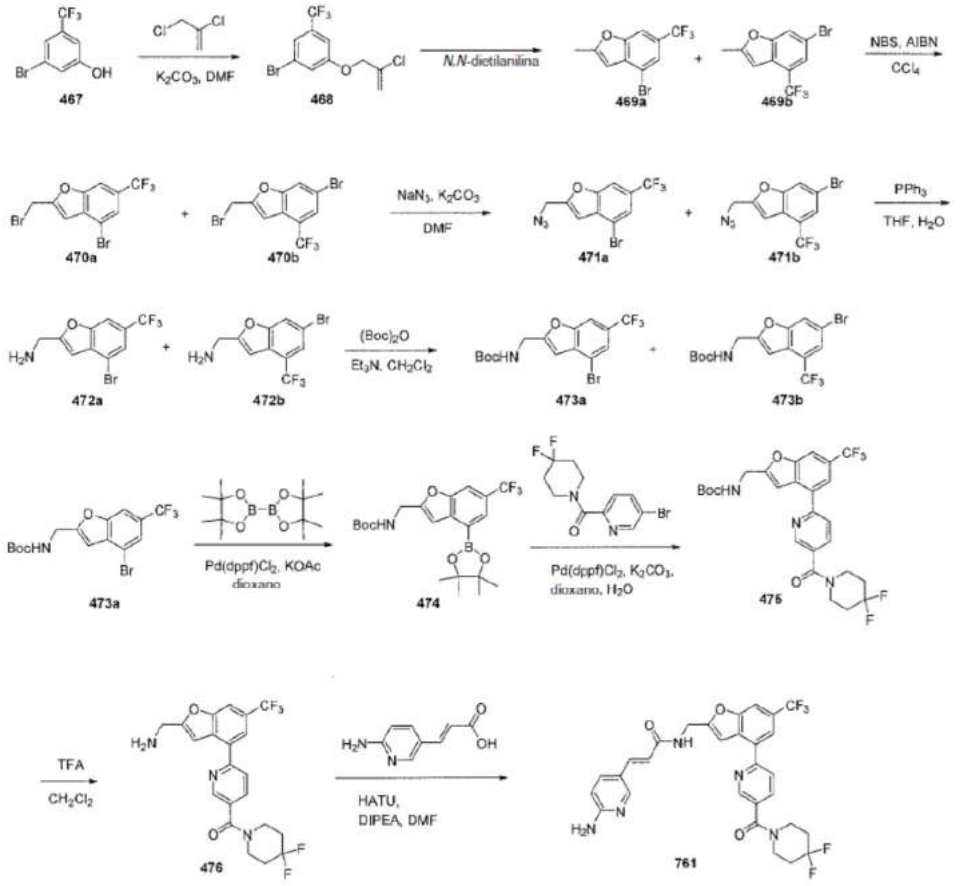
[00921] Síntesis de (5-(4-(1-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (465): se agregaron (7-cloro-5-(4-(1-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (464; 320 mg, 0.63 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (132 mg, 0.95 mmol), catalizador (35 mg, 0.06 mmol) y K_3PO_4 (3.8 mL, 1.9 mmol, 0.5 M) en THF (10 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 0-30%/éter de petróleo) para proporcionar (5-(4-(1-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (465) (350 mg, 98% de rendimiento). LCMS: *m/z* 444.2 $[M-120]^+$; t_R = 2.37 min.

[00922] Síntesis de (5-(4-(1-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metanamina (466): se disolvió (5-(4-(1-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**465**; 140 mg, 0.25 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). TFA (2 mL) se agregó a 0 °C (baño de hielo). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 115 mg de (5-(4-(1-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metanamina (**466**), que se utilizó sin purificación

adicional en la siguiente etapa (100% de rendimiento). LCMS: *m/z* 344.1 [M-120]$^+$; t_R = 1.27 min.

[00923] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(1-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (760): se disolvió (5-(4-(1-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metanamina (466; 115 mg, 0.25 mmol) en DMF (3 mL) y se agregó ácido (*E*)-3-(piridin-3-il)acrílico (46 mg, 0.28 mmol) a 0 °C. Se agregó HATU (110 mg, 0.28 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (97 mg, 0.75 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 h. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC prep. sin procesamiento para proporcionar 12 mg de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-(1-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (760). Rendimiento (7%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.06 (s, 1H), 8.00-7.93 (m, 2H), 7.80-7.63 (m, 5H), 7.53-7.41 (m, 3H), 7.25 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.64 (c, *J* = 6 Hz, 1H), 2.71-2.54 (m, 4H), 2.07-1.91 (m, 4H), 1.47 (d, *J* = 6 Hz, 3H). LCMS: *m/z* 611.3 [M+H]$^+$, t_R = 2.11 min.

[00924] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((4-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (761).



[00925] Síntesis de 1-bromo-3-(2-cloroalliloxi) -5-(trifluorometil)benceno (468): se disolvió 3-bromo-5-(trifluorometil)fenol (**467**; 5 g, 20.7 mmol) en 50 mL de DMF. Se agregaron 2,3-dicloroprop-1-eno (4.6 g, 41.4 mmol) y K_2CO_3 (5.7 g, 41.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 ℃ durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (100 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL X 3). Los disolventes orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar 6.4 g de 1-bromo-3-(2-cloroalliloxi)-5-(trifluorometil)benceno (**468**) como un líquido incoloro. Rendimiento (98%). ^1H

RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.63 (s, 2H).

[00926] Síntesis de 4-bromo-2-metil-6-(trifluorometil)benzofuran (469a) y 6-bromo-2-metil-4-(trifluorometil)benzofuran (469b): se disolvió 1-bromo-3-(2-cloroalliloxi)-5-(trifluorometil)benceno (468; 6.4 g, 20.3 mmol) en 20 mL de *N*,*N*-dietilanilina. La mezcla de reacción se calentó a 220 ℃ durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó 100 mL de EtOAc. La mezcla se lavó con solución acuosa 2 N de HCl (100 mL X 3), salmuera (60 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar una mezcla de 4-bromo-2-metil-6-(trifluorometil)benzofuran (469a) y 6-bromo-2-metil-4-(trifluorometil)benzofuran (469b) como un sólido blanco (2.8 g, 49% de rendimiento). LCMS: t_R = 1.95 min.

[00927] Síntesis de 4-bromo-2-(bromometil)-6-(trifluorometil)benzofuran (470a) y 6-bromo-2-(bromometil)-4-(trifluorometil)benzofuran (470b): una mezcla de 4-bromo-2-metil-6-(trifluorometil)benzofuran (469a) y 6-bromo-2-metil-4-(trifluorometil)benzofuran (469b) (1 g, 3.6 mmol) se disolvió en 40 mL de CCl_4. Se agregaron NBS (770 mg, 4.3 mmol) y AIBN (118 mg, 0.7 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y calentada a 80 ℃ durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar una mezcla de 4-bromo-2-(bromometil)-6-(trifluorometil)benzofuran (470a) y 6-bromo-2-(bromometil)-4-(trifluorometil)benzofuran (470b), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (1.2 g, 86% de rendimiento). LCMS: t_R = 1.92 min.

[00928] Síntesis de 2-(azidometil)-4-bromo-6-(trifluorometil)benzofuran (471a) y 2-(azidometil)-6-bromo-4-(trifluorometil)benzofuran (471b): una mezcla de 4-bromo-2-(bromometil)-6-

(trifluorometil)benzofuran (470a) y 6-bromo-2-(bromometil)-4-(trifluorometil)benzofuran (470b) (1.2 g, 3.3 mmol) se disolvió en 50 mL de DMF. Se agregaron NaN_3 (325 mg, 5 mmol) y K_2CO_3 (926 mg, 6.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, se diluyó con H_2O (100 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL X 3), se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró bajo presión reducida para proporcionar una mezcla de 2-(azidometil)-4-bromo-6-(trifluorometil)benzofuran (471a) y 2-(azidometil)-6-bromo-4-(trifluorometil)benzofuran (471b) como un sólido amarillo, que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (950 mg, 88% de rendimiento). LCMS: t_R = 1.89 min.

[00929] Síntesis de (4-bromo-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metanamina (472a) y (6-bromo-4-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metanamina (472b): 2-(azidometil)-4-bromo-6-(trifluorometil)benzofuran (471a) y 2-(azidometil)-6-bromo-4-(trifluorometil)benzofuran (471b) (950 mg, 2.9 mmol) se disolvieron en 30 mL de THF. Se agregó PPh_3 (1.1 g, 4.4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se agregó H_2O (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a 60 ℃ durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc) para proporcionar una mezcla de (4-bromo-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metanamina (472a) y (6-bromo-4-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metanamina (472b) (800 mg, 91% de rendimiento). LCMS: *m/z* 277.0 $[M-55]^+$; t_R = 1.91 min.

[00930] Síntesis de (4-bromo-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (473a) y (6-bromo-4-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (473b).

[00931] Se disolvieron (4-bromo-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metanamina (**472a**) **y** (6-bromo-4-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metanamina (**472b**) (800 mg, 2.7 mmol) en diclorometano (40 mL). Se agregaron dicarbonato de di-*terc*-butilo (1.2 g, 5.4 mmol) y trietilamina (819 mg, 8.1 mmol)

a 0 ℃. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (20% de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar una mezcla de (4-bromo-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**473a**) y (6-bromo-4-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**473b**) (900 mg, 84% de rendimiento). LCMS: *m/z* 338.0 $[M+Na]^+$; t_R = 2.18 min. Los dos compuestos se separaron uno del otro mediante HPLC quiral (columna (R,R)-Whelk-O1) para proporcionar 290 mg de (4-bromo-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**473a**) y 270 mg (6-bromo-4-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de de *terc*-butilo (**473b**).

[00932] Síntesis de (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (474): se agregaron (4-bromo-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (473a; 200 mg, 0.5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (190 mg, 0.7 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (37 mg, 0.05 mmol), y acetato de potasio (98 mg, 1 mmol) en 20 mL de dioxano y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 100 ℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 15%/éter de petróleo) para proporcionar 200 mg de (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (474) como un sólido amarillo (85% de rendimiento). LCMS: *m/z* 464.1 $[M+Na]^+$, t_R = 1.94 min.

[00933] Síntesis de (4-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (475): una mezcla de (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-

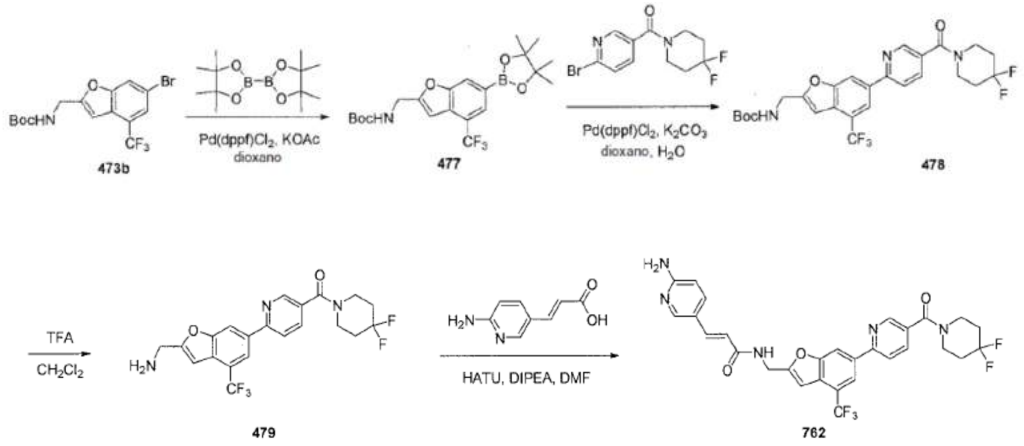
6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (474; 200 mg, 0.45 mmol), (6-bromopiridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (213 mg, 0.7 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (37 mg, 0.05 mmol) y K_2CO_3 (124 mg, 0.9 mmol) en 30 mL de dioxano y 5 mL de H_2O se calentó a 100 ℃ bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante Prep-TLC (33% EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 110 mg (4-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (475) como un sólido blanco. Rendimiento (45%). ^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.06-8.01 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.92-3.61 (m, 4H), 2.11 (s, 4H), 1.20 (s, 9H). LCMS: *m/z* 540.2 $[M+H]^+$, t_R = 2.01 min.

[00934] Síntesis de (6-(2-(aminometil)-6-(trifluorometil)benzofuran-4-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidina-1-il)metanona (476): se disolvió (4-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (475; 60 mg, 0.15 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). TFA (2 mL) se agregó a 0 ℃. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 46 mg de (6-(2-(aminometil)-6-(trifluorometil)benzofuran-4-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidina-1-il)metanona (476), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Rendimiento (94 %). LCMS: *m/z* 440.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.83 min.

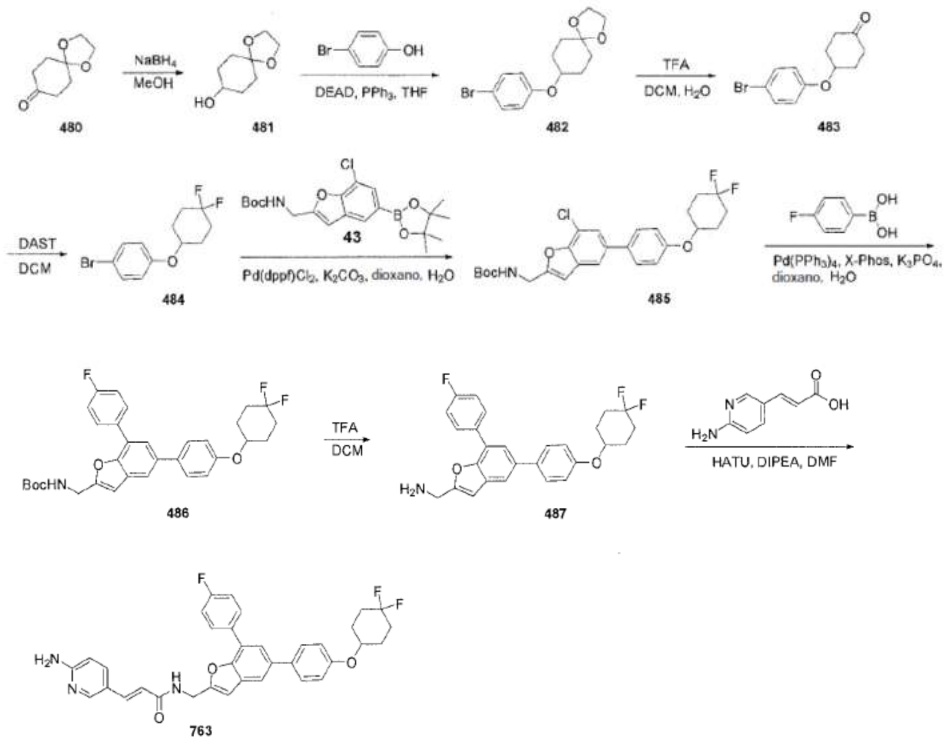
[00935] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((4-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (761): se disolvió (6-(2-(aminometil)-6-(trifluorometil)benzofuran-4-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidina-1-il)metanona (476; 46 mg, 0.1 mmol) en DMF (2 mL) y se agregó ácido (*E*)-3-(piridin-3-il)acrílico (25 mg, 0.15 mmol) a 0 ℃. Se agregó HATU (57 mg, 0.15 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 ℃ seguido de DIPEA (38 mg, 0.3 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó

adicionalmente durante 1 h. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC prep. sin procesamiento para proporcionar 6 mg de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((4-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (761). Rendimiento (10 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90-8.82 (m, 1H), 8.67 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.21-8.03 (m, 5H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.52-6.38 (m, 4H), 4.66 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.82-3.48 (m, 4H), 2.18-2.00 (m, 4H). LCMS: *m/z* 586.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.96 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((6-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (762).



[00936] Se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((6-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (**762**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Ejemplo (**761**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.69-8.61 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.50-6.38 (m, 4H), 4.66 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.80-3.45 (m, 4H), 2.16-2.01 (m, 4H). LCMS: *m/z* 586.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.94 min.



Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-((4,4-difluorociclohexil)oxi)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (763).

[00937] Síntesis de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (481): se disolvió 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (**480**; 10 g, 64 mmol) en MeOH (200 mL). La mezcla se enfrió a 0 ^{0}C (baño de hielo). Se agregó $NaBH_4$ (7.3 g, 192 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se dejó calentar a 25 ^{0}C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 mL), se extrajo con EtOAc (200 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, anhidro se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 9.2 g de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (**481**) como un aceite incoloro, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (91% de rendimiento). LCMS: *m/z* 159.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.18 min.

[00938] Síntesis de 8-(4-bromofenoxi)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (482): se disolvió 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (**481**; 4 g, 25 mmol) en THF (100 mL). Se agregaron 4-bromofenol (5.3 g, 30 mmol), DEAD (6.1 g, 30 mmol) y PPh_3 (7.9 g, 30 mmol) a 25 ^{0}C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de $NaHCO_3$ acuosa (100 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 5-10%/éter de petróleo) para proporcionar 4.2 g de 8-(4-bromofenoxi)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (**482**) como un sólido blanco (54% de rendimiento). LCMS: *m/z* 315.0 $[M+H]^+$, t_R = 1.83 min.

[00939] Síntesis de 4-(4-bromofenoxi)ciclohexanona (483): se disolvió 8-(4-bromofenoxi)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (**482**; 1.8 g, 5.8 mmol) en DCM (10 mL). Se agregaron TFA (1 mL) y agua (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 ^{0}C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ acuosa, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1.4 g de 4-(4-bromofenoxi)ciclohexanona (**483**) como un sólido blanco, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (90% de rendimiento). LCMS: *m/z* 269.0 $[M+H]^+$, t_R = 1.71 min.

[00940] Síntesis de 1-bromo-4-(4,4-difluorociclohexiloxi)benceno (484): 4-(4-bromofenoxi)ciclohexanona (**483**; 1.6 g, 6 mmol) se disolvió en DCM (20 mL). La mezcla se enfrió a 0 ^{0}C y se agregó DAST (1.9 g, 12 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a 25 ^{0}C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ acuosa, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 0-5%/éter de petróleo) para proporcionar

1 g de 1-bromo-4-(4,4-difluorociclohexiloxi)benceno (**484**) como un sólido blanco (60% de rendimiento). LCMS: no se encontró *m/z*, t_R = 1.87 min.

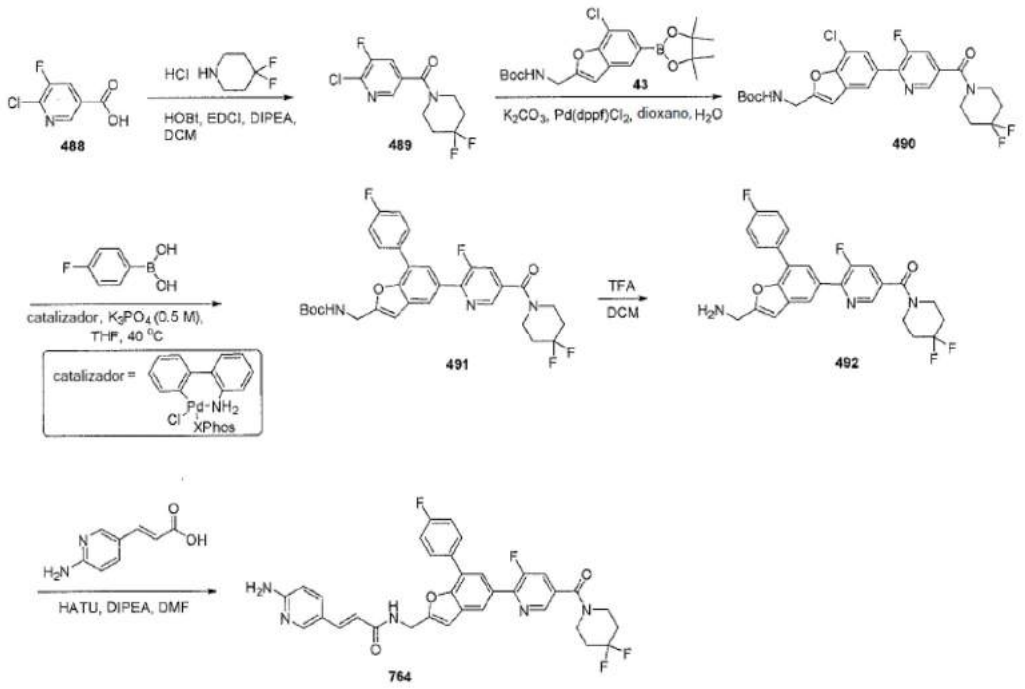
[00941] (7-cloro-5-(4-(4,4-difluorociclohexiloxi)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (485): se sintetizó (7-cloro-5-(4-(4,4-difluorociclohexiloxi)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato (**485**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 2. Rendimiento: 45%. LCMS: *m/z* 514.1 $[M+Na]^+$, t_R = 1.90 min.

[00942] (5-(4-(4,4-difluorociclohexiloxi)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (486): se sintetizó (5-(4-(4,4-difluorociclohexiloxi)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**486**) utilizando los reactivos indicados de manera similar a la del Intermediario (**445**). Rendimiento: 90%. LCMS: *m/z* 574.1 $[M+Na]^+$, t_R = 1.96 min.

[00943] (5-(4-(4,4-difluorociclohexiloxi)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metanamina (487): se sintetizó (5-(4-(4,4-difluorociclohexiloxi)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metanamina (**487**) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 3. Rendimiento: 100%. LCMS: *m/z* 474.1 $[M+Na]^+$, t_R = 1.51 min.

[00944] (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-((4,4-difluorociclohexil)oxi)fenil)-7-(4-fuorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (763): se sintetizó (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(4-((4,4-difluorociclohexil)oxi)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (763) utilizando los reactivos indicados de conformidad con el Procedimiento General 4. Rendimiento: 20%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.05-7.98 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.73-7.57 (m, 4H), 7.41-7.31 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.51-6.35 (m, 4H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 2.17-1.79 (m, 8H). LCMS: *m/z* 598.2 $[M+H]^+$, t_R = 2.09 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-3-fluoropiridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (764).



[00945] Síntesis de (6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (489): se disolvió ácido 6-cloro-5-fluoronicotínico (**488**; 875 mg, 5 mmol) en DCM (20 mL) y se agregó hidrocloruro de 4,4-difluoropiperidina (942 mg, 6 mmol). Se agregaron EDCI (1.2 g, 6 mmol), hidrato de HOBt (810 mg, 6 mmol) y DIPEA (2 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 0-30%/éter de petróleo) para proporcionar 790 mg de (6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-

il)metanona (**489**) como un aceite incoloro (57% de rendimiento). LCMS: *m/z* 279.0 $[M+H]^+$, t_R = 1.51 min.

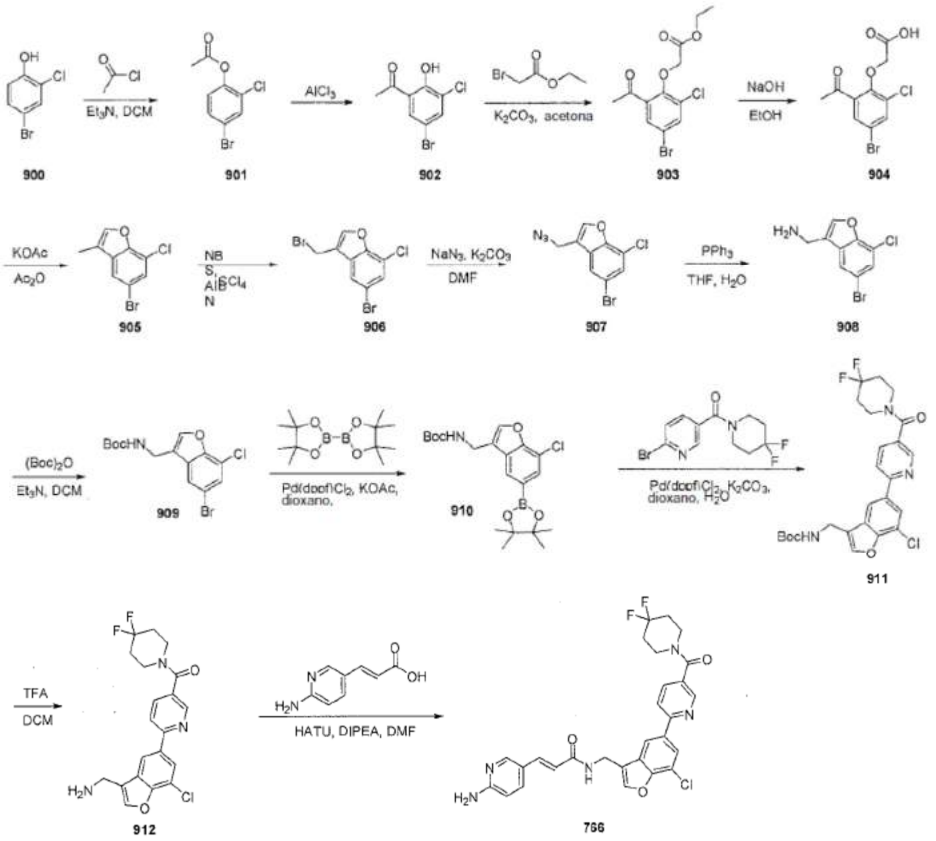
[00946] Síntesis de (7-cloro-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-3-fluoropiridin-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (490): una mezcla de (6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (489; 790 mg, 2.8 mmol), (7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (43, 1.4 g, 3.4 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (245 mg, 0.3 mmol) y K_2CO_3 (1.2 g, 8.4 mmol) en 20 mL de dioxano y 2 mL de H_2O se calentó a 100 ˚C bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 0-50%/éter de petróleo) para proporcionar 1.2 g de (7-cloro-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-3-fluoropiridin-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (490) como un sólido blanco (81% de rendimiento). LCMS: *m/z* 524.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.74 min.

[00947] Síntesis de (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-3-fluoropiridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (491): se agregaron (7-cloro-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-3-fluoropiridin-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (490; 320 mg, 0.6 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (125 mg, 0.9 mmol), catalizador (48 mg, 0.06 mmol) y K_3PO_4 (3.6 mL, 1.8 mmol, 0.5 M) en THF (10 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 40 ˚C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 0-30%/éter de petróleo) para proporcionar (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-3-fluoropiridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (491) (330 mg, 94% de rendimiento). LCMS: *m/z* 584.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.78 min.

[00948] Síntesis de (6-(2-(aminometil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-5-il)-5-fluoropiridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (492): se disolvió (5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-3-fluoropiridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (491; 330 mg, 0.57 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL). Se agregó TFA (3 mL) a 0 °C (baño de hielo). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 270 mg de (6-(2-(aminometil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-5-il)-5-fluoropiridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (492), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (100% de rendimiento). LCMS: *m/z* 484.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.36 min.

[00949] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-3-fluoropiridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (764): se disolvió (6-(2-(aminometil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-5-il)-5-fluoropiridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (492; 270 mg, 0.56 mmol) en DMF (3 mL) y se agregó ácido (*E*)-3-(piridin-3-il)acrílico (102 mg, 0.62 mmol) a 0 °C. Se agregó HATU (240 mg, 0.62 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (220 mg, 1.7 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 h. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC prep. sin procesamiento para proporcionar 70 mg de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-3-fluoropiridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (764), Rendimiento (20%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.64-8.59 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11-7.93 (m, 5H), 7.62 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.44-7.33 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.51-6.38 (m, 4H), 4.61 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.82-3.47 (m, 4H), 2.17-2.04 (m, 4H). LCMS: *m/z* 630.5 $[M+H]^+$, t_R = 1.83 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil) piridin-2-il)benzofuran-3-il)metil)acrilamina (766).



[00950] Síntesis de acetato de 4-bromo-2-clorofenilo (901): Se disolvió 4-bromo-2-clorofenol (**900**; 15 g, 73 mmol) en DCM (300 mL) y se agregó trietilamina (15 g, 145 mmol). La mezcla se enfrió a 0 ^{0}C (baño de hielo) y se agregó por goteo cloruro de acetilo (8.5 g, 109 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ^{0}C durante 1 h, posteriormente se inactivó con HCl 1 N (100 mL). La mezcla de reacción se extrajo con DCM (100 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 16.5 g de

acetato de 4-bromo-2-clorofenilo (**901**), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (92% de rendimiento). LCMS: t_R = 1.79 min.

[00951] Síntesis de 1-(5-bromo-3-cloro-2-hidroxifenil)etanona (902): una mezcla de acetato de 4-bromo-2-clorofenilo (**901**; 14.5 g, 58 mmol) y $AlCl_3$ (12 g, 88 mmol) se calentó a 160 ^{0}C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL), se vertió en HCl solución acuosa diluida (1 N, 100 mL). La mezcla se extrajo con DCM (100 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 5.1 g de 1-(5-bromo-3-cloro-2-hidroxifenil)etanona (**902**), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (35% de rendimiento). LCMS: *m/z* 250.9 $[M+H]^+$, t_R = 1.76 min.

[00952] Síntesis de 2-(2-acetil-4-bromo-6-clorofenoxi)acetato de etilo (903): se disolvió 1-(5-bromo-3-cloro-2-hidroxifenil)etanona (**902**; 6 g, 24 mmol) en acetona (150 mL) y se agregó K_2CO_3 (3.3 g, 24 mmol) seguido de 2-bromoacetato de etilo (4 g, 24 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 0-10%/éter de petróleo) para proporcionar 5.1 g de 2-(2-acetil-4-bromo-6-clorofenoxi)acetato de etilo (**903**) como un sólido blanco (63% de rendimiento). LCMS: *m/z* 337.0 $[M+H]^+$, t_R = 1.76 min.

[00953] Síntesis de ácido 2-(2-acetil-4-bromo-6-clorofenoxi)acético (904): se disolvió 2-(2-acetil-4-bromo-6-clorofenoxi)acetato de etilo (**903**; 6.2 g, 18.5 mmol) en EtOH (150 mL) y se agregó una solución de NaOH (1.5 g, 37 mmol) en H_2O (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 ^{0}C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ^{0}C, se neutralizó con HCl (6 N) hasta un pH de = 5 ~ 6, se extrajo con EtOAc (100 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4, se concentraron bajo presión reducida para

proporcionar 5.2 g de ácido 2-(2-acetil-4-bromo-6-clorofenoxi)acético (**904**), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (90% de rendimiento). LCMS: *m/z* 308.9 $[M+H]^+$, t_R = 1.53 min.

[00954] Síntesis de 5-bromo-7-cloro-3-metilbenzofuran (905): una mezcla de ácido 2-(2-acetil-4-bromo-6-clorofenoxi)acético (**904**; 5.1 g, 16.6 mmol) y KOAc (9.8 g, 100 mmol) en 50 mL de Ac_2O se calentó a 150 ^{0}C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en solución saturada de $NaHCO_3$ acuosa, se extrajo con EtOAc (100 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 0-10%/éter de petróleo) para proporcionar 760 mg de 5-bromo-7-cloro-3-metilbenzofuran (**905)** (19% de rendimiento). LCMS: t_R = 2.24 min.

[00955] Síntesis de 5-bromo-3-(bromometil)-7-clorobenzofuran (906): se disolvió 5-bromo-7-cloro-3-metilbenzofuran (**905**; 760 mg, 3.1 mmol) en 30 mL de CCl_4. Se agregaron NBS (830 mg, 4.6 mmol) y AIBN (50 mg, 0.3 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y calentada a 80 ^{0}C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, el filtrado se concentró para proporcionar 600 mg de 5-bromo-3-(bromometil)-7-clorobenzofuran en bruto (**906**), que se utilizó directamente en la etapa siguiente (60% de rendimiento). LCMS: t_R = 1.88 min.

[00956] Síntesis de 3-(azidometil)-5-bromo-7-clorobenzofuran (907): se disolvió 5-bromo-3-(bromometil)-7-clorobenzofuran (**906**; 600 mg, 1.9 mmol) en 10 mL de DMF. Se agregaron NaN_3 (240 mg, 3.7 mmol) y K_2CO_3 (510 mg, 3.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ℃ durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua helada (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL X 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 10%/éter de petróleo) para proporcionar

450 mg de 3-(azidometil)-5-bromo-7-clorobenzofuran **(907)** (85% de rendimiento). LCMS: t_R = 1.74 min.

[00957] Síntesis de (5-bromo-7-clorobenzofuran-3-il)metanamina (908): se disolvió 3-(azidometil)-5-bromo-7-clorobenzofuran (**907**, 450 mg, 1.6 mmol) en THF (10 mL) y PPh_3 (825 mg, 3.2 mmol), se agregó agua (2 mL). La mezcla de reacción se calentó a 60 ℃ durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua helada, se extrajo con EtOAc (50 mL X 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (0-100% EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 330 mg de (5-bromo-7-clorobenzofuran-3-il)metanamina (**908)** como un sólido amarillo claro (84% de rendimiento). LCMS: *m/z* 262.0 $[M+H]^+$; t_R = 1.83 min.

[00958] Síntesis de (5-bromo-7-clorobenzofuran-3-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (909): se disolvió (5-bromo-7-clorobenzofuran-3-il)metanamina (**908**; 330 mg, 1.3 mmol) en diclorometano (10 mL). Se agregaron dicarbonato de di-*terc*-butilo (550 mg, 2.5 mmol) y trietilamina (260 mg, 2.5 mmol) a 0 ℃ (baño de hielo). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua helada y se extrajo con diclorometano (50 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (0-10% de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 460 mg de (5-bromo-7-clorobenzofuran-3-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**909**) (100% de rendimiento). LCMS: *m/z* 306.0 $[M-55]^+$; t_R = 2.19 min.

[00959] Síntesis de (7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (910): se disolvió (5-bromo-7-clorobenzofuran-3-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**909**;

200 mg, 0.55 mmol) en dioxano (10 mL) y se desgasificó. Se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (44 mg, 0.06 mmol), KOAc (108 mg, 1.1 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (211 mg, 0.83 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100 ℃ durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-10% de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 170 mg de (7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**910**) como un sólido blanco (76% de rendimiento). LCMS: *m/z* 352.0 $[M-55]^+$; t_R = 2.28 min.

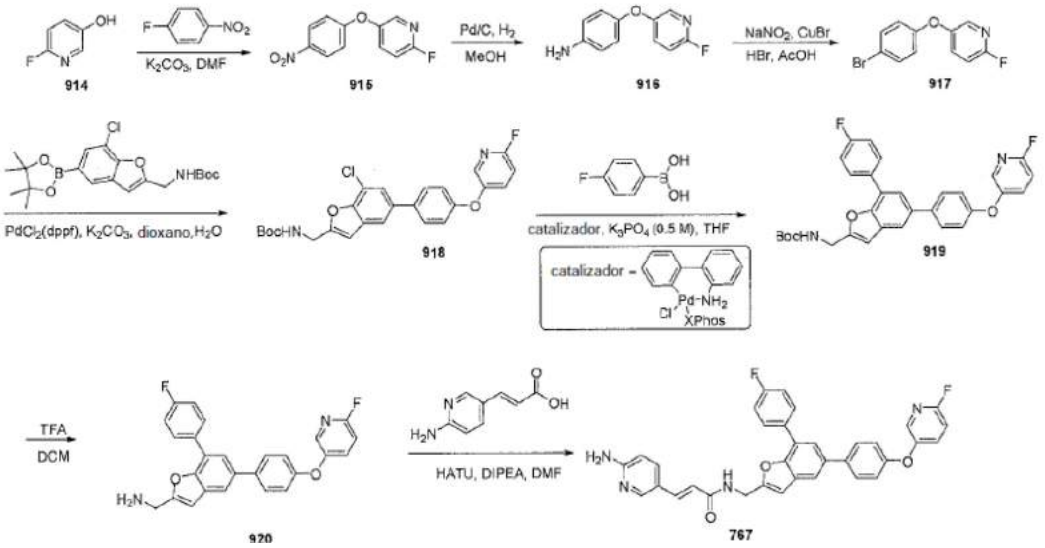
[00960] Síntesis de (7-cloro-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-3-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (911): se agregaron (7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**910**; 176 mg, 0.43 mmol), (6-bromopiridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (132 mg, 0.43 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (13 mg, 0.04 mmol), y K_2CO_3 (120 mg, 0.86 mmol) en una mezcla de (10:1) dioxano (10 mL) y agua (1 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 100 ^{0}C bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 0-10%/éter de petróleo) para proporcionar 120 mg de (7-cloro-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-3-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**911**) como un sólido blanco (55% de rendimiento). LCMS: *m/z* 506.2 $[M+H]^+$, t_R = 2.03 min.

[00961] Síntesis de (6-(3-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (912): se disolvió (7-cloro-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-3-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**911**; 120 mg, 0.24 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). TFA (2 mL) se agregó por goteo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción

se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar (6-(3-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**912**), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (90 mg, 93% de rendimiento). LCMS: *m/z* 406.1 $[M+H]^+$, t_R = 1.32 min.

[00962] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-3-il)metil)acrilamina (766): se disolvió (6-(3-(aminometil)-7-clorobenzofuran-5-il)piridin-3-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (**912**; 90 mg, 0.22 mmol) en DMF (4 mL) y se agregó ácido (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrílico (40 mg, 0.24 mmol) a 0 °C. Se agregó HATU (99 mg, 0.26 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 ^{0}C seguido de DIPEA (85 mg, 0.66 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 27 mg de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-cloro-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-3-il)metil)acrilamina **(766)** (22% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.80-8.69 (m, 1H), 8.38-8.29 (m, 1H), 8.19-8.11 (m, 1H), 8.09-7.89 (m, 4H), 7.76-7.64 (m, 1H), 7.56-7.43 (m, 1H), 6.63-6.53 (m, 1H), 6.49-6.37 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.99-3.57 (m, 4H), 2.24-1.97 (m, 4H). LCMS: *m/z* 552.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.75 min.

Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-fluorofenil)-5-(4-(6-fluoropiridin-3-iloxi)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (767).



[00963] Síntesis de 2-fluoro-5-(4-nitrofenoxi)piridina (915): se disolvió 6-fluoropiridin-3-ol (**914**; 2 g, 17.7 mmol) en DMF (20 mL). Se agregaron 1-fluoro-4-nitrobenceno (2.5 g, 17.7 mmol) y K_2CO_3 (4.9 g, 35.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ^{0}C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua helada, se extrajo con EtOAc (50 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 4 g de 2-fluoro-5-(4-nitrofenoxi)piridina (**915**) (97% de rendimiento), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: *m/z* 235.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.60 min.

[00964] Síntesis de 4-(6-fluoropiridin-3-iloxi)anilina (916): se disolvió 2-fluoro-5-(4-nitrofenoxi)piridina (**915**; 4 g, 17.1 mmol) en MeOH (50 mL) y se agregó Pd/C (400 mg, 10%). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de H_2 durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3.4 g de 4-(6-fluoropiridin-3-iloxi)anilina (**916**) como un sólido blanco, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (98% de rendimiento). LCMS: *m/z* 205.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.33 min.

[00965] Síntesis de 5-(4-bromofenoxi)-2-fluoropiridina (917): se agregó 4-(6-fluoropiridin-3-iloxi)anilina (**916**; 3.4 g, 16.7 mmol) a una solución de HBr in AcOH (50 mL, 33% p/p). La mezcla se enfrió a 0 ℃, y se agregó $NaNO_2$ (1.7 g, 25 mmol). Después de agitarse a 0 ℃ durante 0.5 h, CuBr (2.9 g, 20 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y calentada a 80 ℃ durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 50 mL de H_2O, se extrajo con EtOAc (100 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 0-30%/éter de petróleo) para proporcionar 2.7 g de 5-(4-bromofenoxi)-2-fluoropiridina (**917**) como un sólido amarillo (60% de rendimiento). LCMS: *m/z* 268.0 $[M+H]^+$; t_R = 1.77 min.

[00966] Síntesis de (7-cloro-5-(4-(6-fluoropiridin-3-iloxi)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (918): una mezcla de 5-(4-bromofenoxi)-2-fluoropiridina (**917**; 500 mg, 1.8 mmol), (7-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (760 mg, 1.8 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (150 mg, 0.2 mmol) y K_2CO_3 (520 mg, 3.7 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (1 mL) se desgasificó y se calentó a 90 ^{0}C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 0-20%/éter de petróleo) para proporcionar 500 mg de (7-cloro-5-(4-(6-fluoropiridin-3-iloxi)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**918**) como un sólido blanco (57% de rendimiento). LCMS: *m/z* 469.1 $[M+H]^+$, t_R = 2.22 min.

[00967] Síntesis de (7-(4-fluorofenil)-5-(4-(6-fluoropiridin-3-iloxi)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (919) se agregaron (7-cloro-5-(4-(6-fluoropiridin-3-iloxi)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**918**; 200 mg, 0.43 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (90 mg, 0.64 mmol), catalizador (32 mg, 0.04 mmol) y K_3PO_4 (1.8 mL, 0.9 mmol, 0.5 M) en

THF (10 mL) y se desgasificó. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 0-30%/éter de petróleo) para proporcionar (7-(4-fluorofenil)-5-(4-(6-fluoropiridin-3-iloxi)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**919**) (150 mg, 66% de rendimiento). LCMS: *m/z* 551.2 $[M+Na]^+$; t_R = 1.93 min.

[00968] Síntesis de (7-(4-fluorofenil)-5-(4-(6-fluoropiridin-3-iloxi)fenil)benzofuran-2-il)metanamina (920): se disolvió (7-(4-fluorofenil)-5-(4-(6-fluoropiridin-3-iloxi)fenil)benzofuran-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (**919**; 150 mg, 0.28 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). TFA (2 mL) se agregó a 0 °C (baño de hielo). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 120 mg de (7-(4-fluorofenil)-5-(4-(6-fluoropiridin-3-iloxi)fenil)benzofuran-2-il)metanamina (**920**), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa (100% de rendimiento). LCMS: *m/z* 428.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.20 min.

[00969] Síntesis de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-fluorofenil)-5-(4-(6-fluoropiridin-3-iloxi)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina (767): se disolvió (7-(4-fluorofenil)-5-(4-(6-fluoropiridin-3-iloxi)fenil)benzofuran-2-il)metanamina (**920**; 120 mg, 0.28 mmol) en DMF (4 mL) y se agregó ácido (*E*)-3-(piridin-3-il)acrílico (51 mg, 0.31 mmol) a 0 °C. Se agregó HATU (128 mg, 0.34 mmol) a esta mezcla de reacción a 0 °C seguido de DIPEA (109 mg, 0.84 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 h. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC prep. sin procesamiento para proporcionar 40 mg de (*E*)-3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-((7-(4-fluorofenil)-5-(4-(6-fluoropiridin-3-iloxi)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamina **(767)**. Rendimiento (25%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.06 (s, 1H), 8.01-7.92 (m, 3H), 7.78-7.61 (m, 6H), 7.49 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 9 Hz, 2H), 7.18-7.09 (m, 3H), 6.83

(s, 1H), 6.61 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H). LCMS: *m/z* 575.2 $[M+H]^+$; t_R = 2.00 min.

Ejemplo 2: Ensayo de proliferación celular por MTT

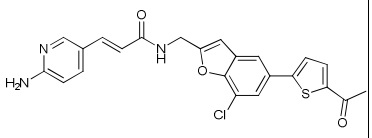
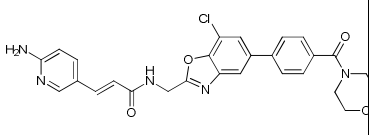
[00970] Se utilizó el ensayo de proliferación celular por MTT para estudiar las propiedades citotóxicas de los compuestos. El ensayo se realizó de conformidad con el método descrito por Roche Molecular Biochemicals, con modificaciones menores. El ensayo se basa en la escisión de la sal de tetrazolio, MTT, en presencia de un reactivo de acoplamiento de electrones. La sal de formazán insoluble en agua obtenida debe solubilizarse en un paso adicional. Se cultivaron las células en una placa de cultivo tisular de 96 pocillos con la solución de MTT durante aproximadamente 4 horas. Después de este período de incubación, se formó un tinte de formazán insoluble en agua. Después de la solubilización, el colorante de formazán se cuantificó con un espectrofotómetro de múltiples pocillos de barrido (lector de ELISA). La absorbancia revelada directamente se correlaciona con la cantidad de células. Las células se sembraron a razón de 5,000-10,000 células en cada pocillo de la placa de 96 pocillos en 100 µL de medio de cultivo fresco y pudieron unirse durante la noche. Las soluciones madre de los compuestos se diluyeron en 100 µL de medio de cultivo celular para obtener ocho concentraciones de cada compuesto de ensayo, que oscilan entre 1 nM y 30 µM. Después de la incubación durante aproximadamente 64 a 72 horas, se añadieron 20 uL del reactivo CellTiter 96 Aqueous One Solution (Promega, G358B) a cada pocillo y la placa se devolvió a la incubadora (37°C; 5% CO_2) hasta alcanzar una OD absoluta de 1.5 para las células control. Todas las densidades ópticas se midieron a 490 nm con un lector de microplacas Vmax Kinetic (Molecular Devices). En la mayoría de los casos, el ensayo se realizó por duplicado y los resultados se presentaron como un porcentaje de inhibición medio para el

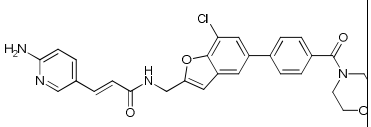
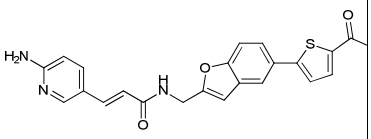
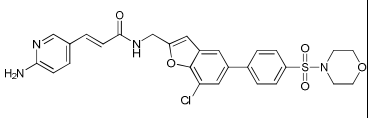
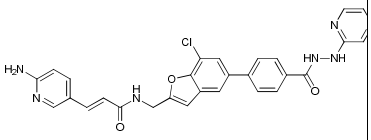
control negativo ± SE. La siguiente fórmula se utilizó para calcular el porcentaje de inhibición: Inhibición (%) = (1-(OD_o/OD)) X 100.

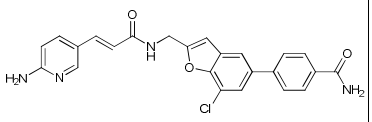
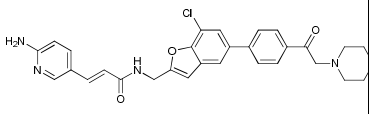
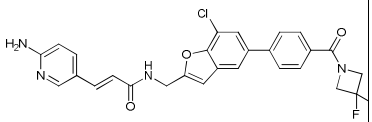
[00971] Los compuestos se ensayaron contra MS751, Z138 y células 3T3. La línea de células MS751 se deriva de una metástasis en los ganglios linfáticos del cuello uterino humano de un paciente diagnosticado de carcinoma de células escamosas del cuello uterino. La línea de células Z138 es una línea de células de leucemia linfoblástica aguda de células B madura de un paciente con leucemia linfocítica crónica. Las células 3T3 son células de fibroblastos estándar; fueron aisladas originalmente de tejido de embrión de ratón suizo.

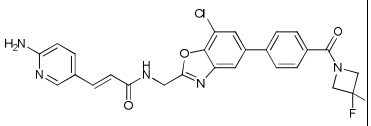
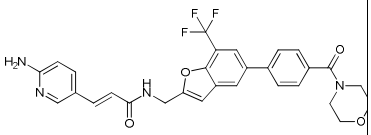
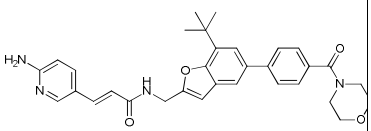
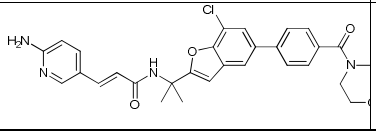
[00972] Los resultados del ensayo de MTT se muestran en la Tabla 1.

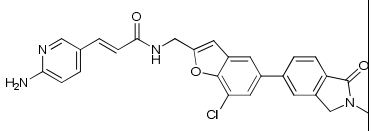
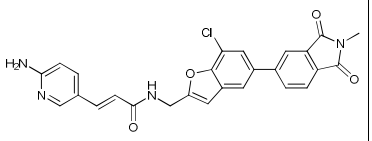
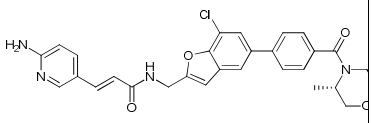
Tabla 1. Ensayo de MTT (IC_{50}: A = <100 nM; B = 100 nM a <5µM; C = 5 µM a 10 µM; D = >10 µM)

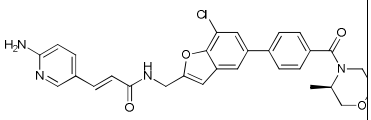
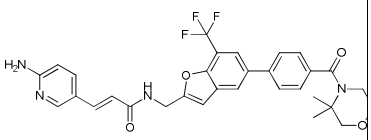
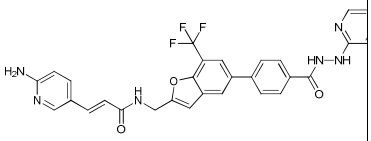
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
500		B	B	D	(E)-N-((5-(5-acetiltiofen-2-il)-7-clorobenzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamida
501		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-

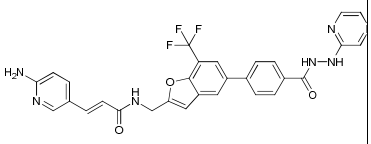
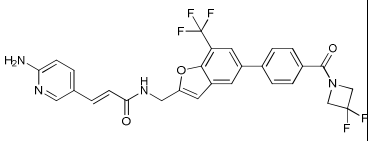
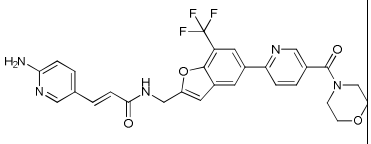
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					carbonil)fenil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)acrilamida
502		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
503		B	D	D	(E)-N-((5-(5-acetiltiofen-2-il)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamida
504		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(morfolinosulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
505		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(2-(pirazin-2-

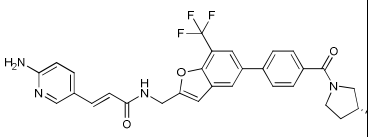
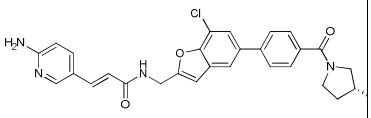
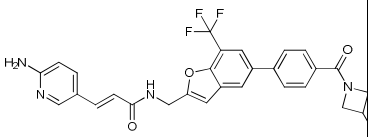
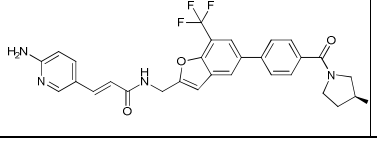
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					il)hidrazina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
506		C	B	D	(E)-4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)benzamida
507		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(2-morfolinoacetil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
508		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida

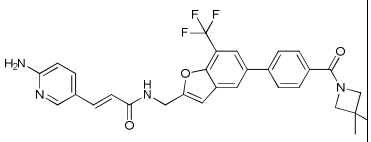
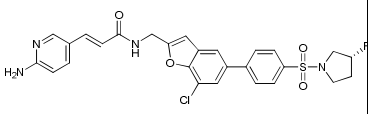
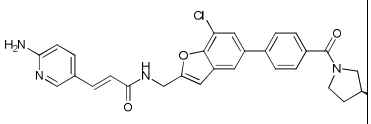
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
509		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)fenil)benzo[d]oxazol-2-il)metil)acrilamida
510		B	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
511		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(tert-butil)-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
512		D	D	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-

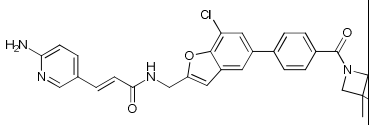
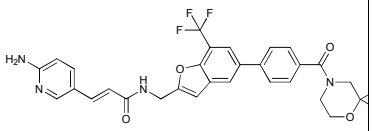
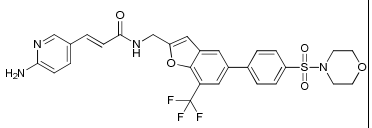
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					N-(2-(7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)propan-2-il)acrilamida
513		D	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
514		C	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(2-metil-1,3-dioxoisoindolin-5-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
515		B	B	D	(S,E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(3-metilmorfolina-4-carbonil)fenil)benz

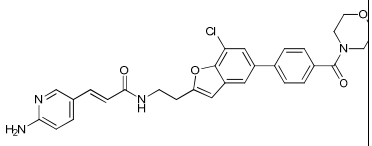
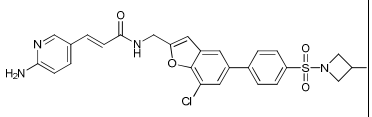
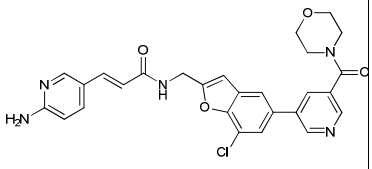
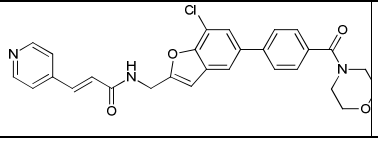
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					ofuran-2-il)metil)acrilamida
516		B	B	D	(R,E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(3-metilmorfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
517		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(3,3-dimetilmorfolina-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
518		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(2-(piridin-2-il)hidrazina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida

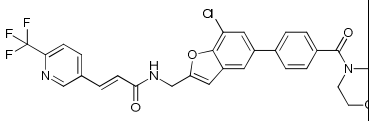
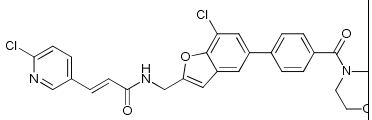
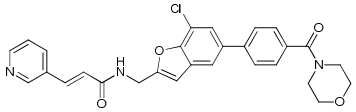
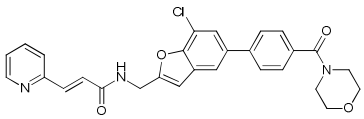
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
519		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(2-(pirazin-2-il)hidrazina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
520		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
521		A	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida

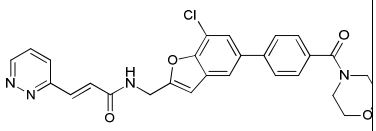
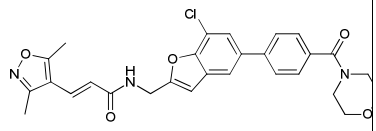
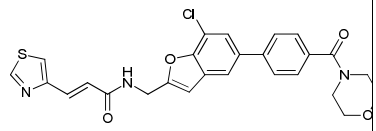
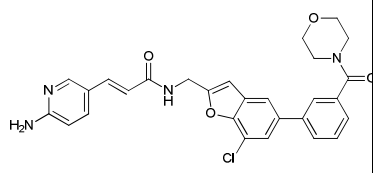
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
522		B	B	D	(R,E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
523		D	D	D	(R,E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
524		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
525		B	B	D	(S,E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-

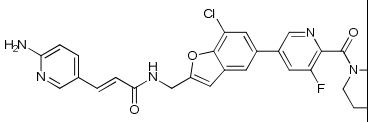
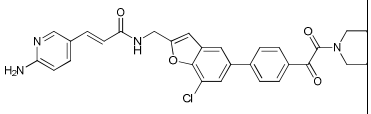
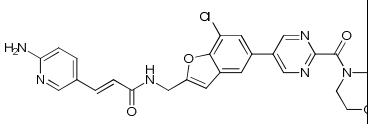
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					N-((5-(4-(3-fluoropirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
526		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(3,3-dimetilazetidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
527		B	B	D	(R,E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-((3-fluoropirrolidin-1-il)sulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
528		D	D	D	(S,E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(3-fluoropirrolidina-

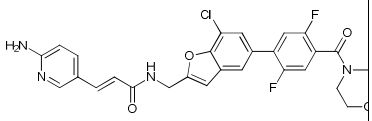
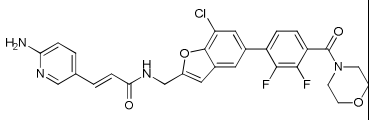
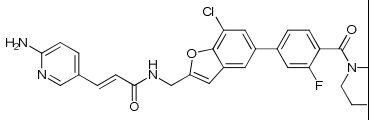
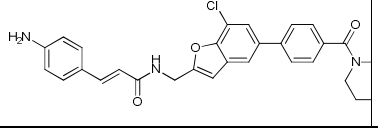
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
529		C	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(3,3-dimetilazetidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
530		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(2,2-dimetilmorfolina-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
531		A	B	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(morfolinosulfonil)fenil)-7-(trifluorometil)benz

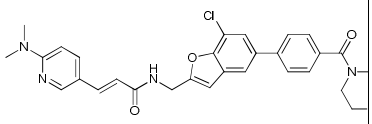
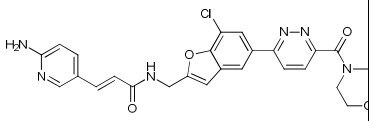
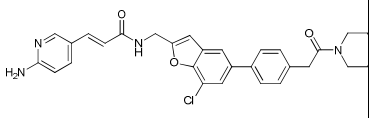
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					ofuran-2-il)metil)acrilamida
532		A	A	A	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(2-(7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)etil)acrilamida
533		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-((3-fluoroazetidin-1-il)sulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
534		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
535		D	D	D	(E)-N-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-

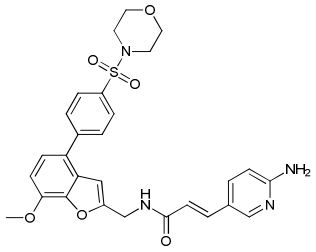
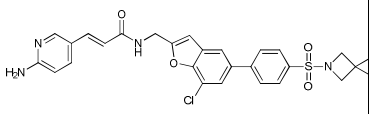
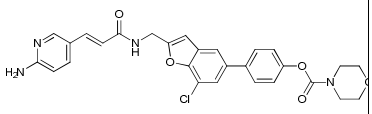
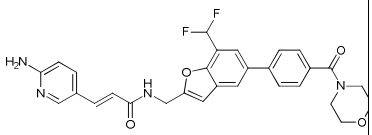
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-4-il)acrilamida
536		D	C	D	(E)-N-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acrilamida
537		D	D	D	(E)-N-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-cloropiridin-3-il)acrilamida
538		B	B	B	(E)-N-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamida
539		B	B	D	(E)-N-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benz

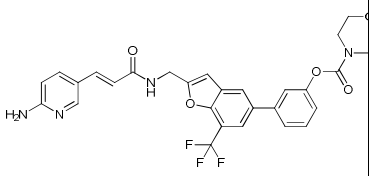
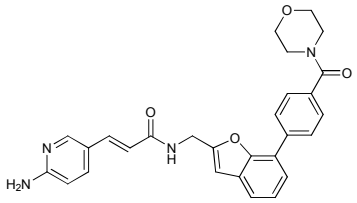
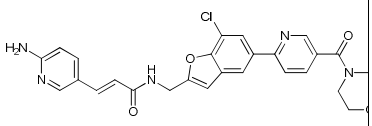
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					ofuran-2-il)metil)-3-(piridin-2-il)acrilamida
540		C	C	C	(E)-N-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridazin-3-il)acrilamida
541		B	B	D	(E)-N-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)acrilamida
542		B	B	D	(E)-N-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(tiazol-4-il)acrilamida
543		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(3-(morfolina-4-

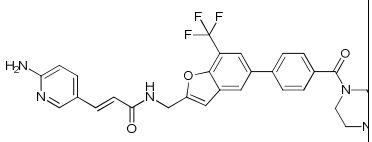
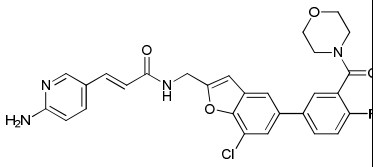
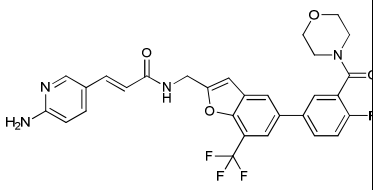
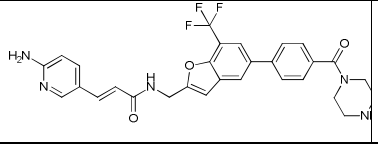
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
544		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(5-fluoro-6-(morfolina-4-carbonil)piridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
545		B	B	C	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(2-morfolino-2-oxoacetil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
546		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(2-(morfolina-4-carbonil)pirimidin-5-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida

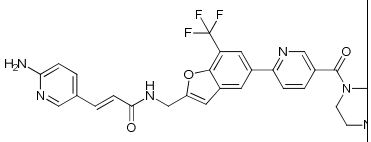
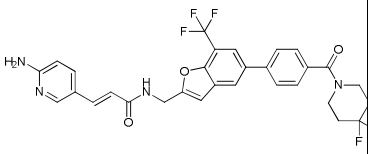
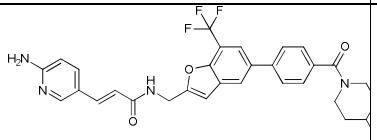
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
547		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(2,5-difluoro-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
548		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(2,3-difluoro-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
549		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(3-fluoro-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
550		D	D	D	(E)-3-(4-aminofenil)-N-((7-

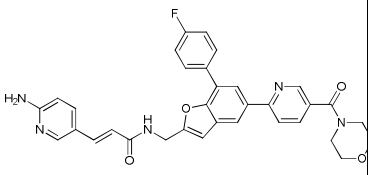
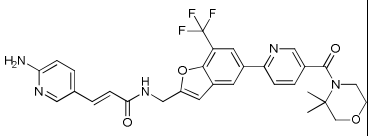
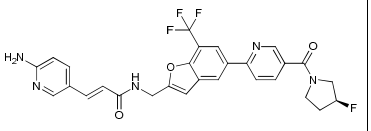
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
551		D	D	D	(E)-N-((7-cloro-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)acrilamida
552		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(6-(morfolina-4-carbonil)piridazin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
553		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(2-morfolino-2-oxoetil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida

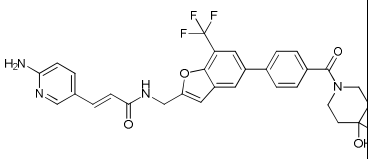
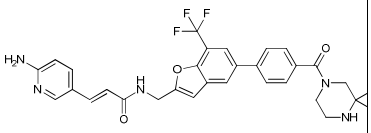
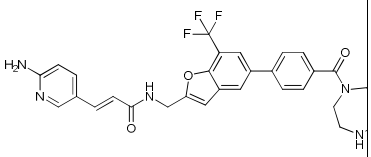
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
554		B	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-metoxi-4-(4-(morfolinosulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
555		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-((3,3-dimetilazetidin-1-il)sulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
556		B	B	D	(E)-4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)fenil morfolina-4-carboxilate
557		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(difluorometil)-5-(4-(morfolina-4-

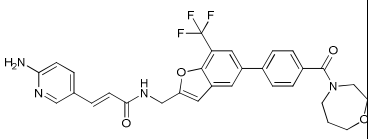
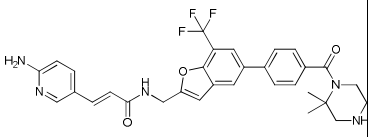
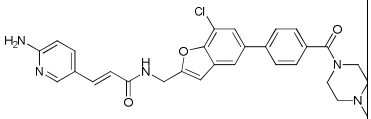
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
558		D	D	D	(E)-3-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)fenil morfolina-4-carboxilate
559		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
560		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida

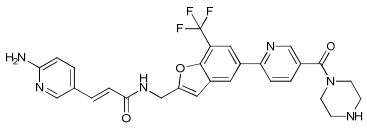
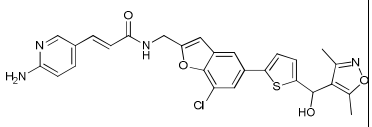
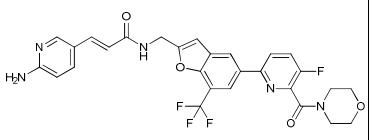
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
561		A	A	C	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
562		A	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-fluoro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
563		B	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-fluoro-3-(morfolina-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
564		A	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-

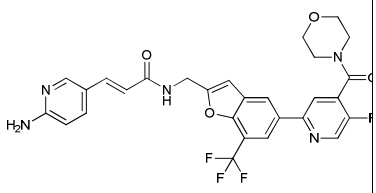
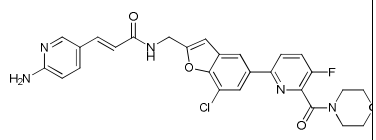
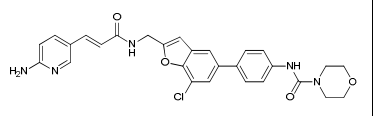
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					N-((5-(4-(piperazina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
565		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
566		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
567		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4-

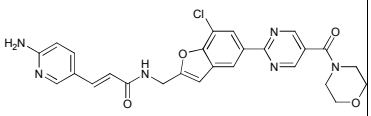
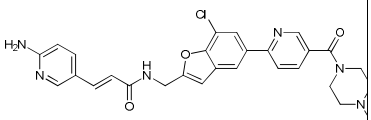
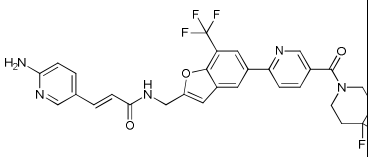
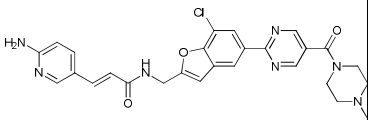
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					fluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
568		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(4-fluorofenil)-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
569		A	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(3,3-dimetilmorfolina-4-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
570		B	A	D	(S,E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(3-fluoropirrolidina-1-

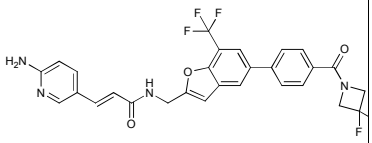
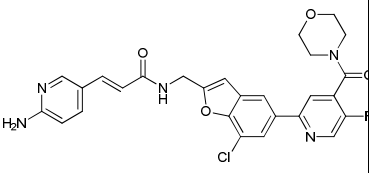
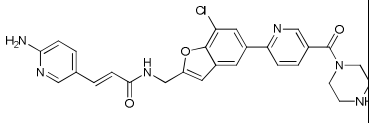
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
571		B	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
572		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(3,3-dimetilpiperazina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
573		A	A	D	(E)-N-((5-(4-(1,4-diazepane-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-

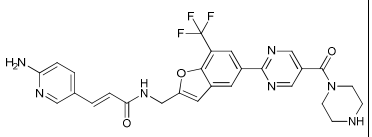
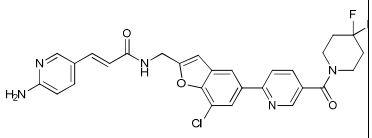
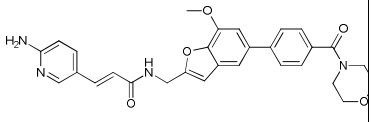
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamida
574		B	B	D	(E)-N-((5-(4-(1,4-oxazepane-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamida
575		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(2,2-dimetilpiperazina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
576		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida

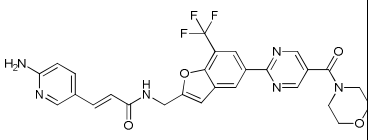
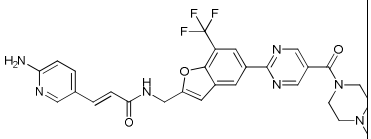
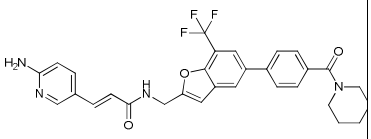
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
577		A	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(piperazina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
578		C	C	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(5-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)(hidroxi)metil)tiofen-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
579		A	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-fluoro-6-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benz

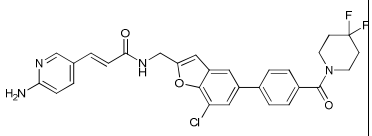
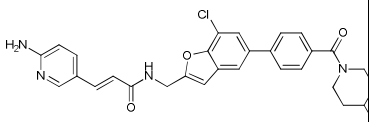
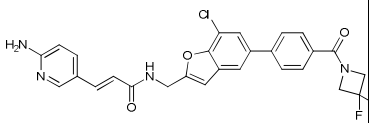
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					ofuran-2-il)metil)acrilamida
580		A	A	C	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-fluoro-4-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
581		A	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(5-fluoro-6-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
582		C	C	D	(E)-N-(4-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-clorobenzofuran-5-il)fenil)morfolina-4-carboxamida

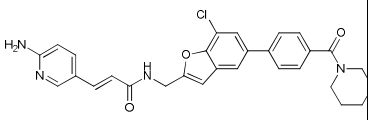
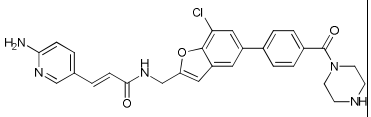
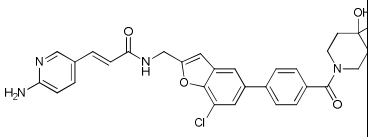
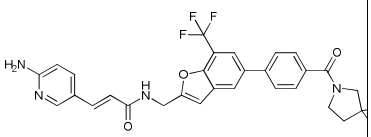
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
583		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(5-(morfolina-4-carbonil)pirimidin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
584		A	A	C	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
585		A	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
586		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(5-

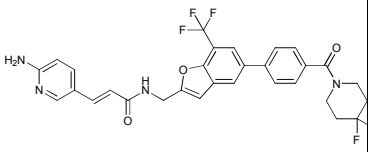
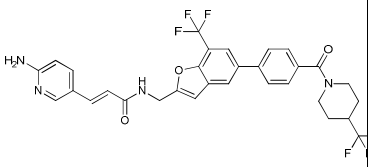
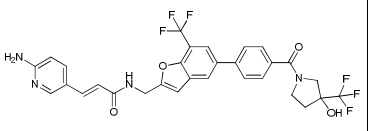
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					(4-metilpiperazina-1-carbonil)pirimidin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
587		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(3-fluoro-3-metilazetidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
588		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(5-fluoro-4-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
589		B	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(5-(piperazina-1-carbonil)piridin-2-

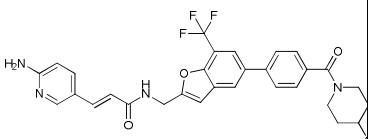
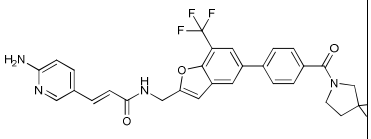
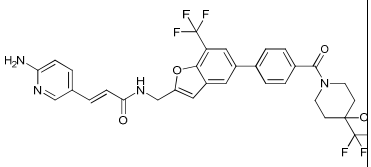
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
590		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(piperazina-1-carbonil)pirimidin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
591		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
592		B	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-metoxi-5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida

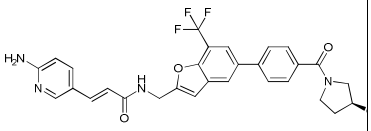
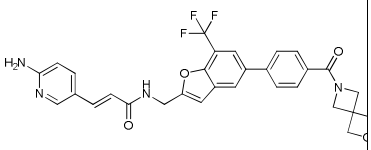
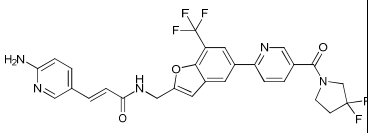
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
593		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(morfolina-4-carbonil)pirimidin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
594		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)pirimidin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
595		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(piperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida

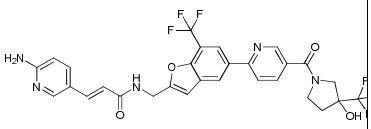
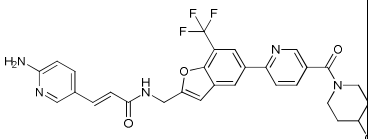
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
596		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
598		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(4-fluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
599		B	B	C	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(3-fluoro-3-metilazetidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida

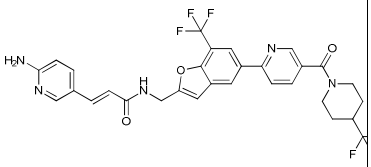
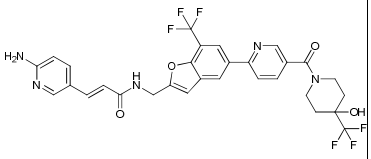
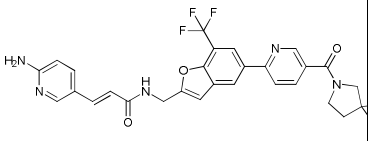
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
600		C	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(piperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
601		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(piperazina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
602		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-(4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
603		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(3,3-difluoropirrolidina-

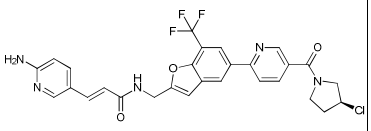
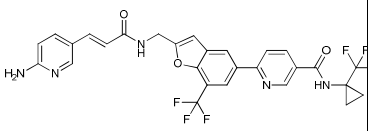
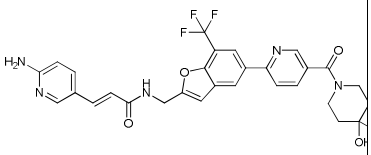
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
604		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4-fluoro-4-metilpiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
605		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(trifluorometil)-5-(4-(4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
606		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(3-hidroxi-3-

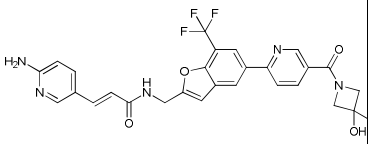
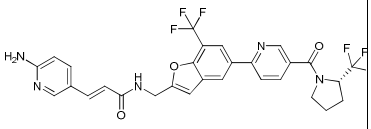
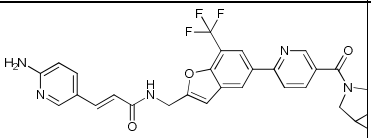
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					(trifluorometil)pirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
607		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4-cloropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
608		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(3-fluoro-3-metilpirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
609		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4-hidroxi-4-

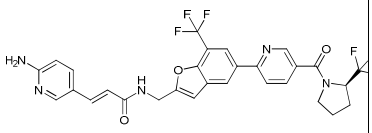
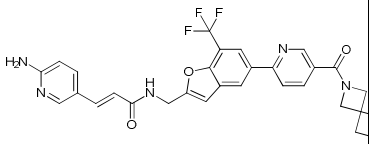
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					(trifluorometil)piperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
610		B	B	D	(S,E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(3-cloropirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
611		A	A	D	(E)-N-((5-(4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamida
612		B	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(3,3-

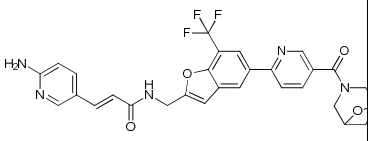
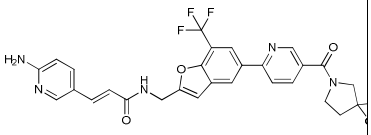
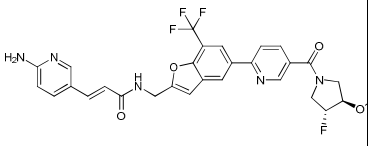
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					difluoropirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
613		B	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)pirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
614		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4-cloropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida

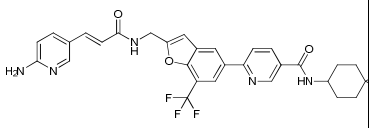
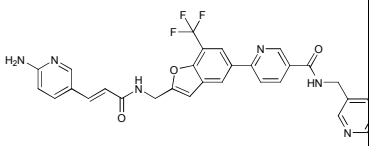
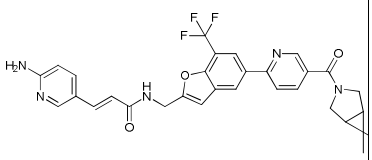
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
615		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(trifluorometil)-5-(5-(4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
616		A	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
617		B	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(3-fluoro-3-metilpirrolidina-1-carbonil)piridin-

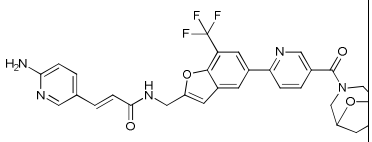
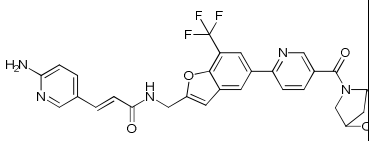
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
618		B	B	D	(S,E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(3-cloropirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
619		B	B	D	(E)-6-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)-N-(1-(trifluorometil)ciclopropil)nicotinamida
620		A	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)piridin-

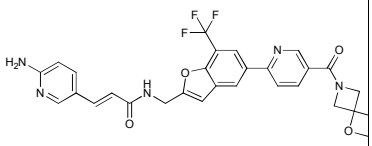
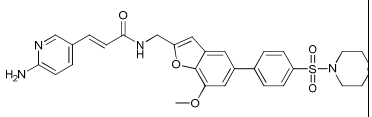
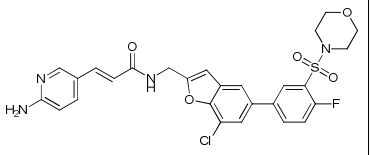
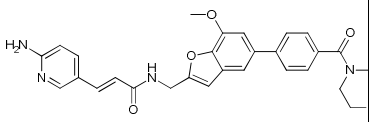
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
621		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(3-hidroxi-3-metilazetidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
622		D	C	D	(S,E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(trifluorometil)-5-(5-(2-(trifluorometil)pirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
623		B	B	D	(E)-N-((5-(5-(3-azabiciclo[3.1.0]hexane-3-

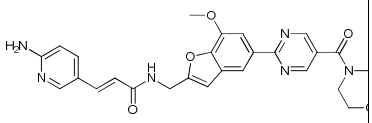
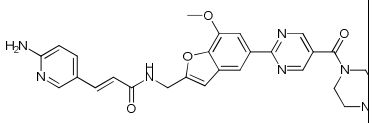
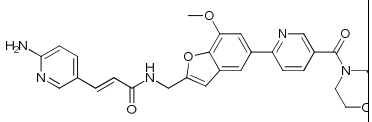
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamida
624		B	B	D	(R,E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(trifluorometil)-5-(5-(2-(trifluorometil)pirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
625		A	A	B	(E)-N-((5-(5-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamida

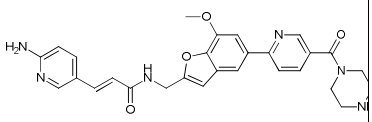
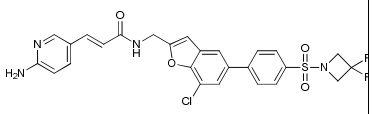
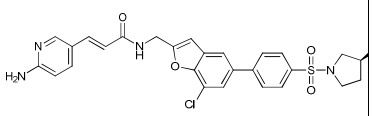
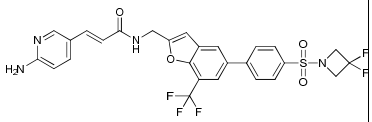
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
626		B	B	D	(E)-N-((5-(5-(6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-3-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamida
627		A	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(3-hidroxi-3-metilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
628		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-((3R,4R)-3-fluoro-4-metoxipirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-

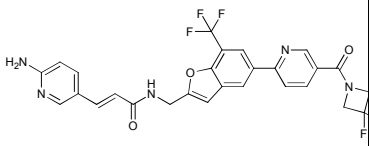
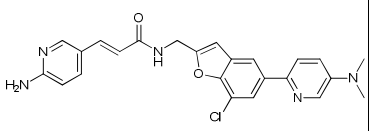
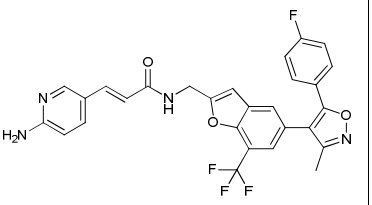
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
629		B	B	D	(E)-6-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)-N-(4,4-difluorociclohexil)nicotinamida
630		A	A	B	(E)-6-(2-((3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamido)metil)-7-(trifluorometil)benzofuran-5-il)-N-(piridin-3-ilmetil)nicotinamida
631		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexane-3-

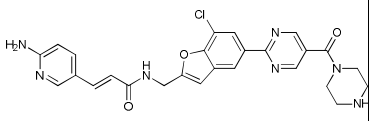
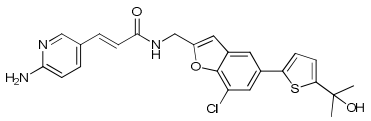
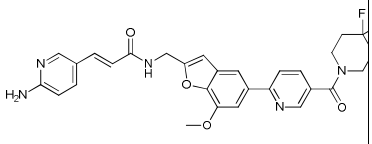
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
632		B	B	D	(E)-N-((5-(5-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octane-3-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamida
633		B	B	D	(E)-N-((5-(5-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano-5-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamida

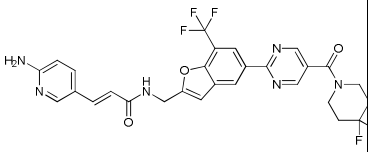
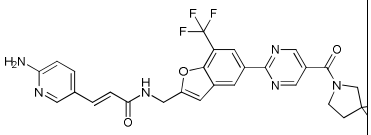
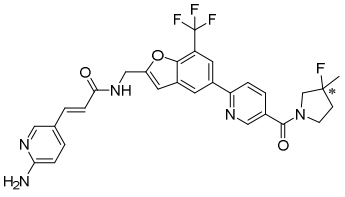
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
634		B	B	D	(E)-N-((5-(5-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(6-aminopiridin-3-il)acrilamida
635		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-metoxi-5-(4-(morfolinosulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
636		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-fluoro-3-(morfolinosulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
637		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-metoxi-5-(4-

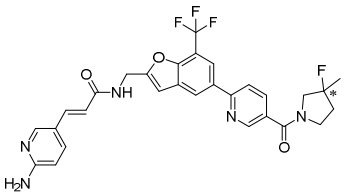
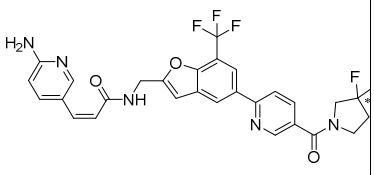
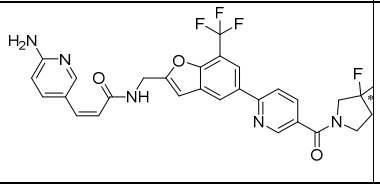
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					(piperazina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
638		B	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-metoxi-5-(5-(morfolina-4-carbonil)pirimidin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
639		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-metoxi-5-(5-(piperazina-1-carbonil)pirimidin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
640		A	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-metoxi-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida

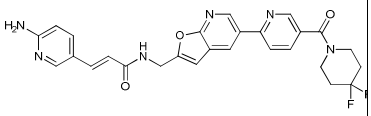
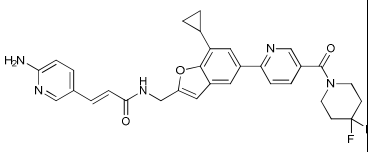
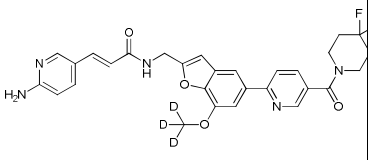
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
641		A	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-metoxi-5-(5-(piperazina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
642		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-((3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
643		B	B	D	(S,E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(4-((3-fluoropirrolidin-1-il)sulfonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
644		C	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-((3,3-

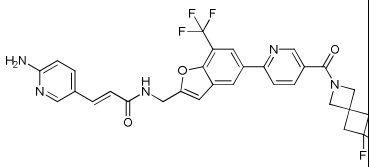
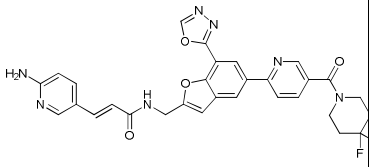
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					difluoroazetidin-1-il)sulfonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
645		B	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
646		D	D	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(5-(dimetilamino)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
648		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4-fluorofenil)-3-metilisoxazol-4-il)-

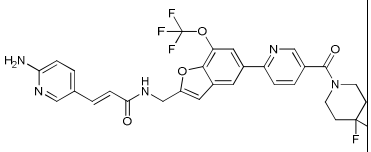
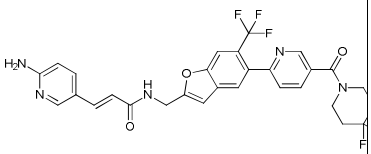
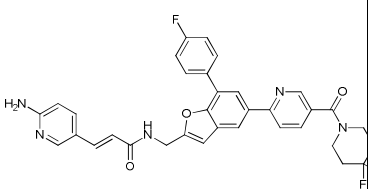
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
649		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(5-(piperazina-1-carbonil)pirimidin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
650		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(5-(2-hidroxipropan-2-il)tiofen-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
651		A	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-metoxibenzofuran-

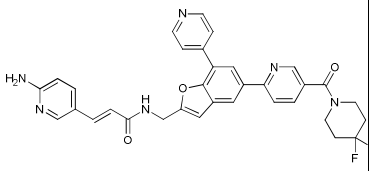
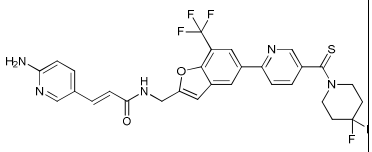
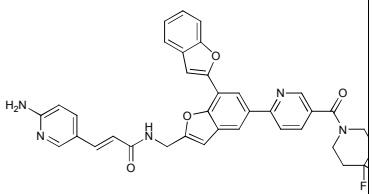
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					2-il)metil)acrilamida
652		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)pirimidin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
653		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)pirimidin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
654		A	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(3-fluoro-3-metilpirrolidina-

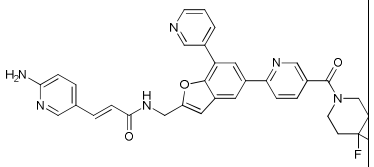
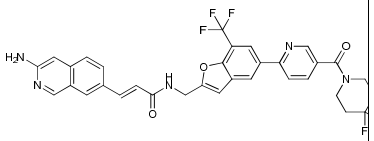
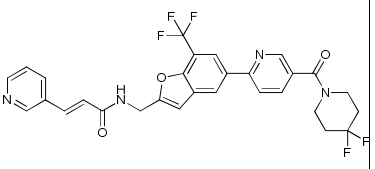
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
	Enantiómero 1 t_R = 19.46 minutos (HPLC quiral)				1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
655	 Enantiómero 2 t_R = 30.74 minutos (HPLC quiral)	B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(3-fluoro-3-metilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
656	 Enantiómero 1 t_R = 8.16 minutos (HPLC quiral)	C	B	D	(Z)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(3-fluoro-3-metilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
657		B	B	D	(Z)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(3-fluoro-

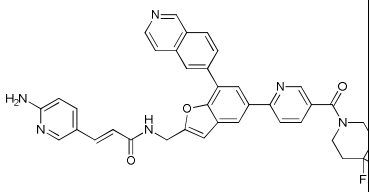
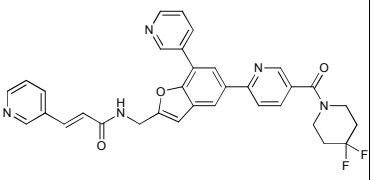
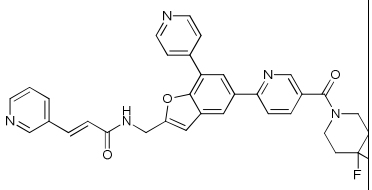
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
	Enantiómero 2 t_R = 7.51 minutos (HPLC quiral)				3-metilpirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
658		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)furo[2,3-b]piridin-2-il)metil)acrilamida
659		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-ciclopropil-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
660		A	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-

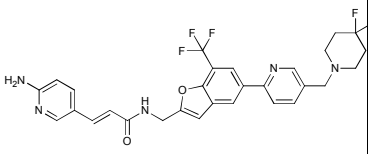
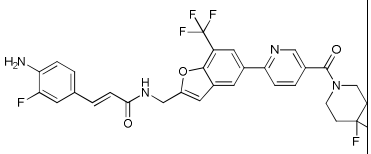
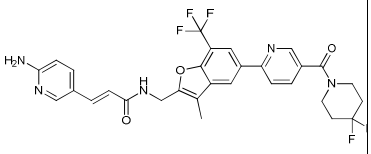
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					1-carbonil)piridin-2-il)-7-(metoxi-d3)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
661		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(6,6-difluoro-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
662		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida

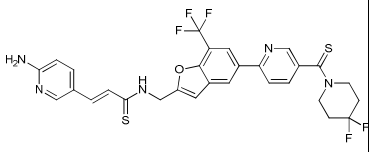
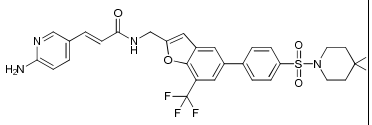
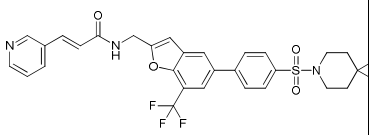
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
663		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometoxi)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
664		D	D	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
665		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofu

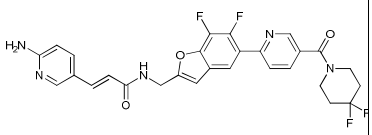
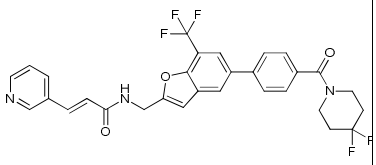
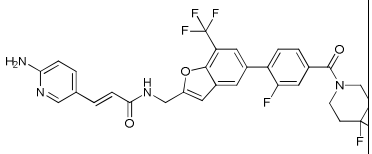
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					ran-2-il)metil)acrilamida
666		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(piridin-4-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
667		A	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
668		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5'-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-[2,7'-

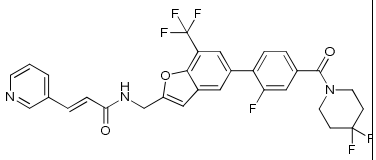
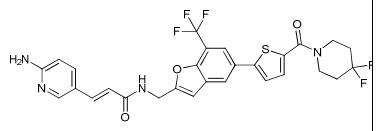
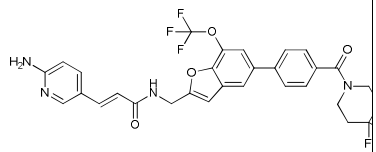
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					bibenzofuran]-2'-il)metil)acrilamida
669		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(piridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
670		D	D	D	(E)-3-(3-aminoisoquinolin-7-il)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
671		B	B	B	(E)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-

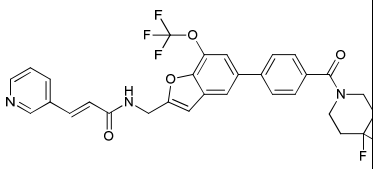
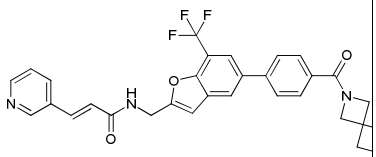
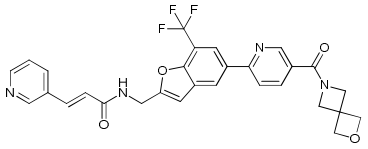
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					3-(piridin-3-il)acrilamida
672		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(isoquinolin-6-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
673		A	A	A	(E)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(piridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamida
674		A	A	A	(E)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(piridin-4-il)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamida

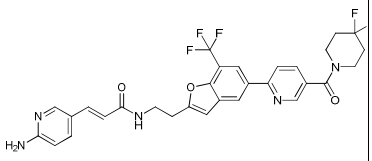
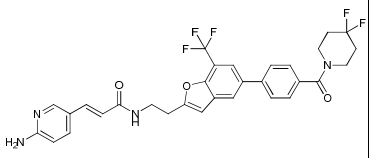
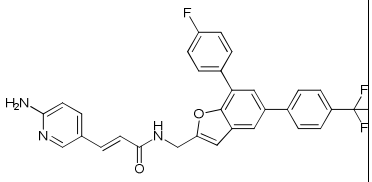
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
675		D	D	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
676		D	D	D	(E)-3-(4-amino-3-fluorofenil)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
677		D	D	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-3-metil-7-(trifluorometil)benz

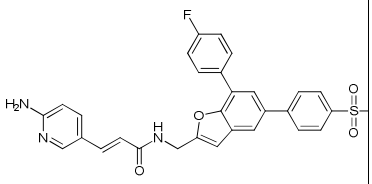
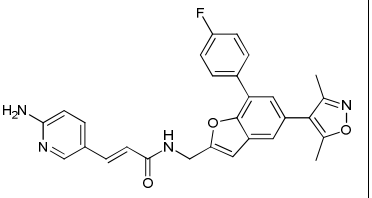
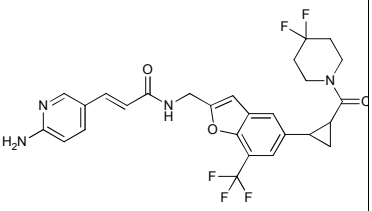
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					ofuran-2-il)metil)acrilamida
678		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)prop-2-enetioamida
679		B	B	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
680		B	B	D	(E)-N-((5-(4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-

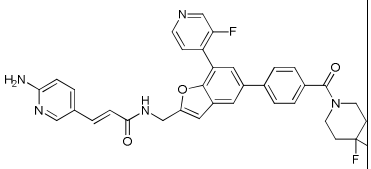
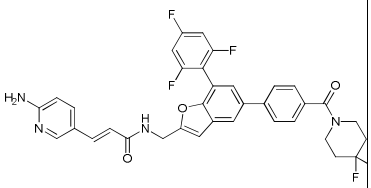
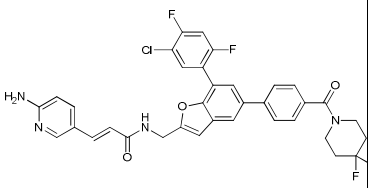
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					3-(piridin-3-il)acrilamida
681		D	C	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-6,7-difluorobenzofuran-2-il)metil)acrilamida
682		B	B	B	(E)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamida
683		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)-7-(trifluorometil)benz

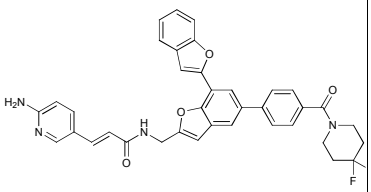
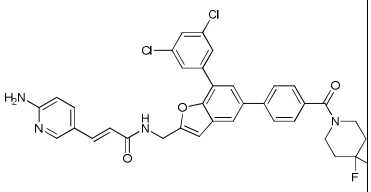
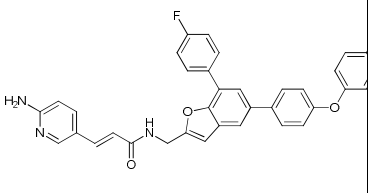
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					ofuran-2-il)metil)acrilamida
684		B	B	D	(E)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamida
685		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)tiofen-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
686		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometoxi)be

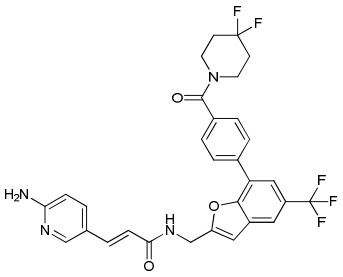
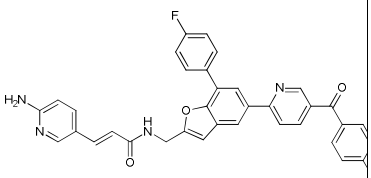
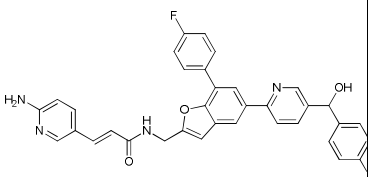
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					nzofuran-2-il)metil)acrilamida
687		A	A	B	(E)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometoxi)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamida
688		B	B	B	(E)-N-((5-(4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamida
689		A	A	B	(E)-N-((5-(5-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)-

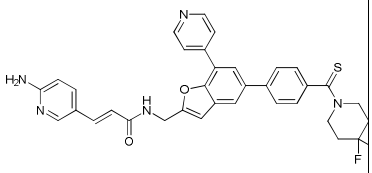
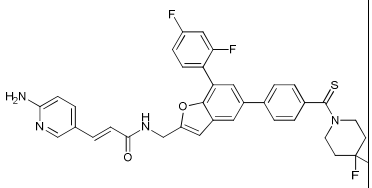
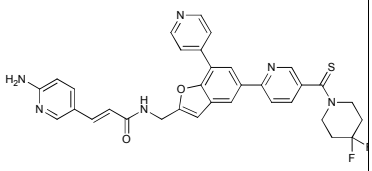
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					3-(piridin-3-il)acrilamida
690		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(2-(5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)etil)acrilamida
691		B	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-(2-(5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)etil)acrilamida
692		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(4-fluorofenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida

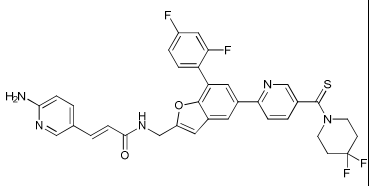
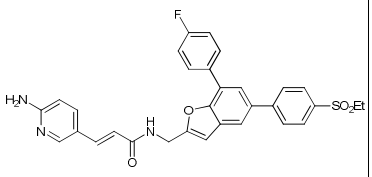
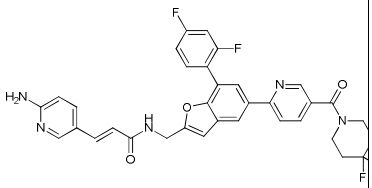
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
693		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil) benzofuran-2-il)metil)acrilamida
694		B	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
695		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(2-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)ciclopropil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida

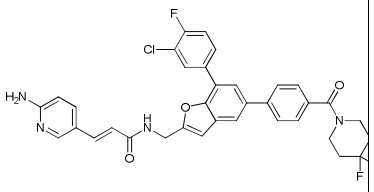
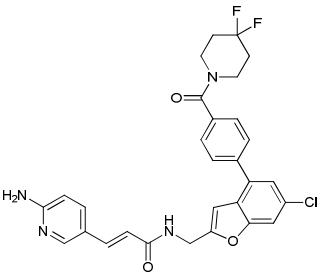
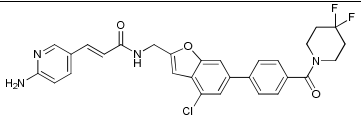
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
696		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
697		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(2,4,6-trifluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
698		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benz

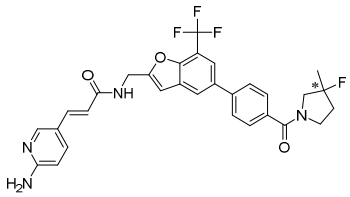
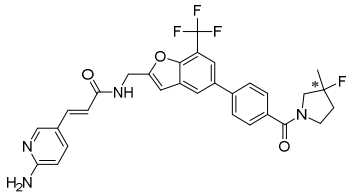
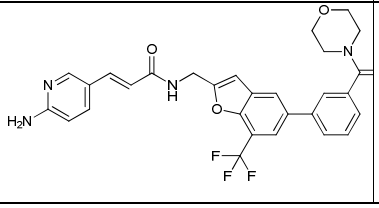
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					ofuran-2-il)metil)acrilamida
699		A	A	C	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5'-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-[2,7'-bibenzofuran]-2'-il)metil)acrilamida
700		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(3,5-diclorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
701		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofu

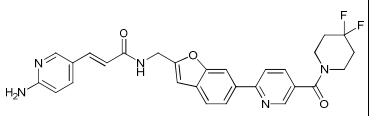
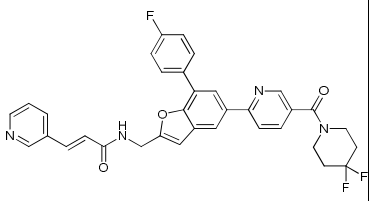
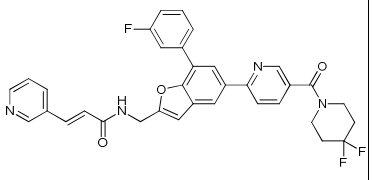
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					ran-2-il)metil)acrilamida
702		C	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-5-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
703		B	A	C	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4-fluorobenzoil)piridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
704		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(4-fluorofenil)-5-(5-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)piridin-2-

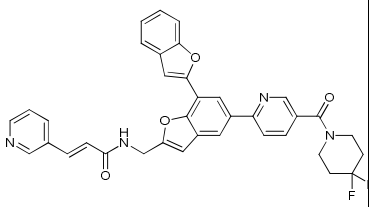
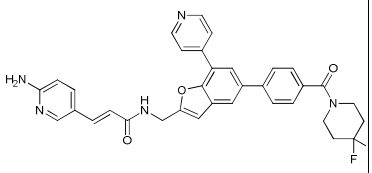
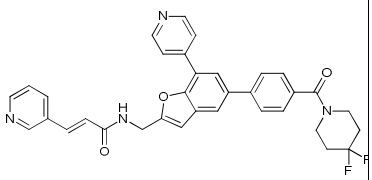
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
705		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)fenil)-7-(piridin-4-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
706		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(2,4-difluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
707		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-

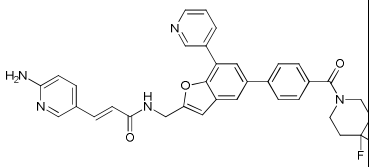
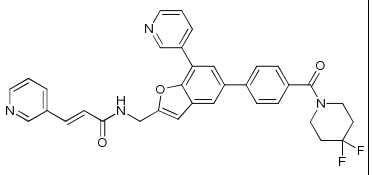
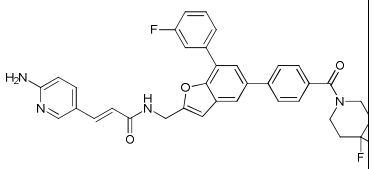
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					carbonotioil)piridin-2-il)-7-(piridin-4-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
708		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(2,4-difluorofenil)-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
709		A	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(etilsulfonil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
710		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(2,4-difluorofenil)-5-(5-

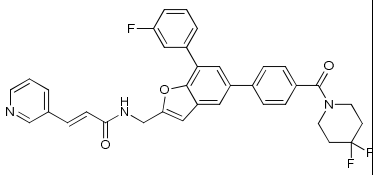
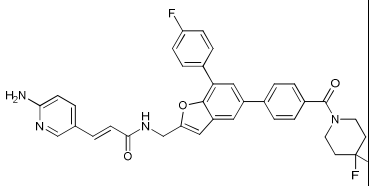
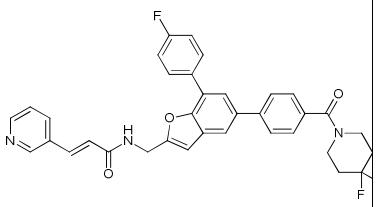
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
711		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
713		B	B	C	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((6-cloro-4-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
714		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-

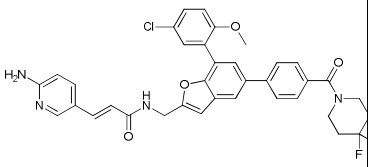
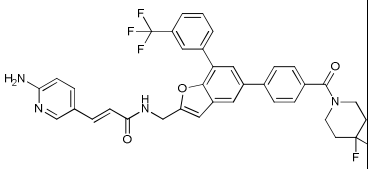
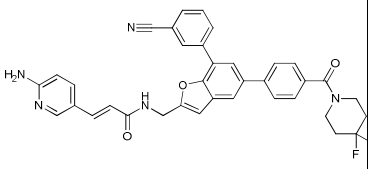
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					N-((4-cloro-6-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
715	 Enantiómero 1 t_R = 5.09 minutes (HPLC quiral)	B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(3-fluoro-3-metilpirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
716	 Enantiómero 2 t_R = 5.99 minutes (HPLC quiral)	B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(3-fluoro-3-metilpirrolidina-1-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
717		B	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(3-

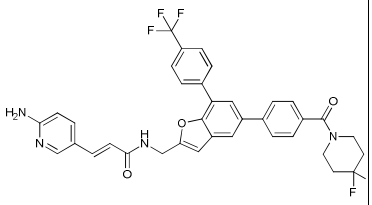
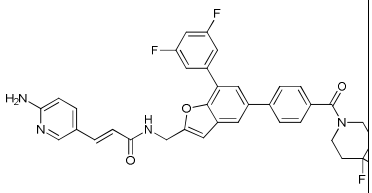
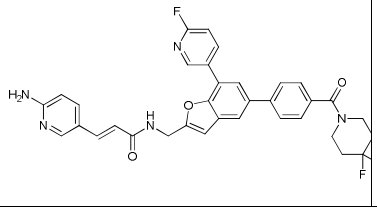
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					(morfolina-4-carbonil)fenil)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
718		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((6-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
719		A	A	A	(E)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamida
720		A	A	A	(E)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(3-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)-3-

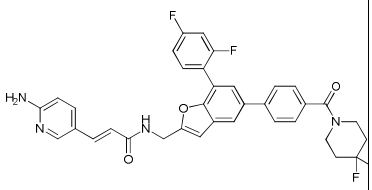
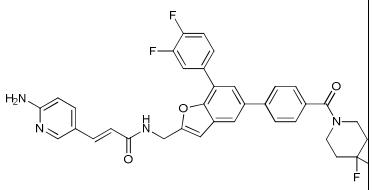
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					(piridin-3-il)acrilamida
721		A	A	A	(E)-N-((5'-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-[2,7'-bibenzofuran]-2'-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamida
722		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(piridin-4-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
723		A	A	A	(E)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(piridin-4-il)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamida

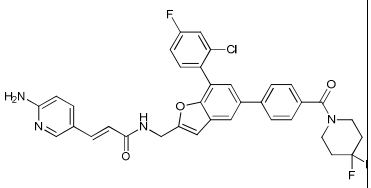
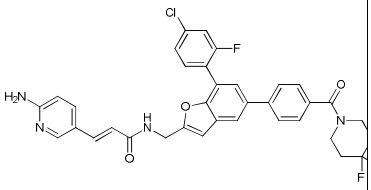
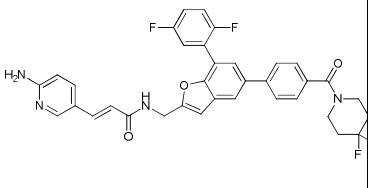
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
724		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(piridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
725		A	A	A	(E)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(piridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamida
726		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(3-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida

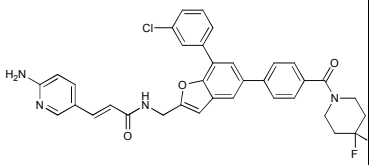
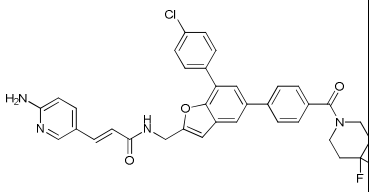
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
727		A	A	A	(E)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(3-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamida
728		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
729		A	A	A	(E)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamida

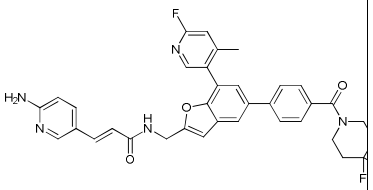
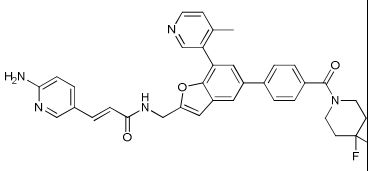
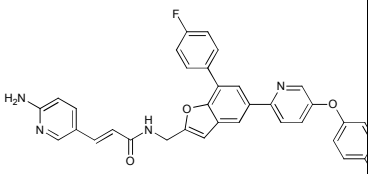
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
730		A	A	A	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
731		B	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(3-(trifluorometil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
732		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(3-cianofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-

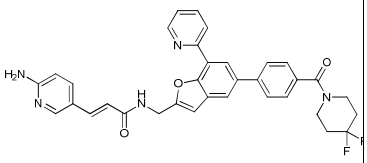
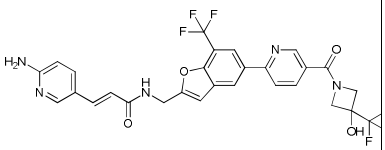
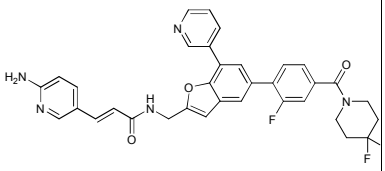
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
733		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
734		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(3,5-difluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
735		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-

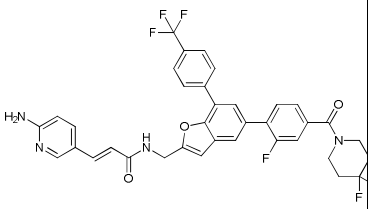
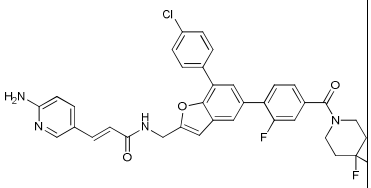
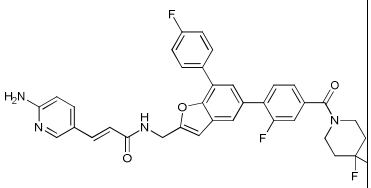
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					1-carbonil)fenil)-7-(6-fluoropiridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
736		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(2,4-difluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
737		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(3,4-difluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida

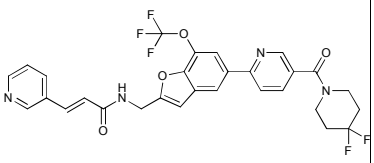
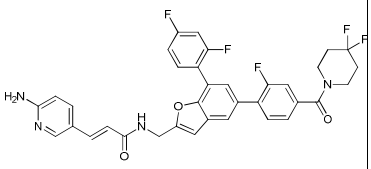
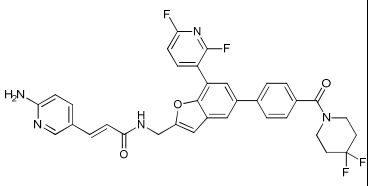
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
738		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
739		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
740		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(2,5-difluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-

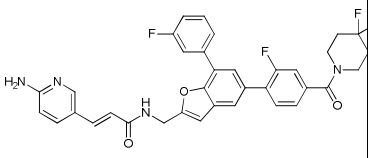
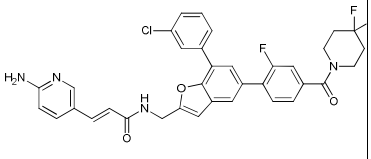
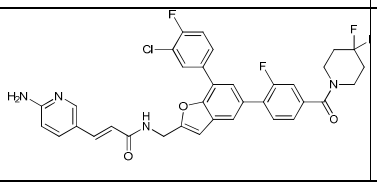
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
741		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(3-clorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
742		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(4-clorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida

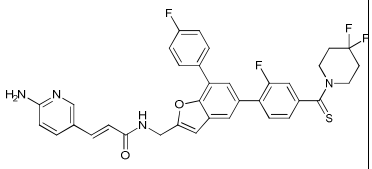
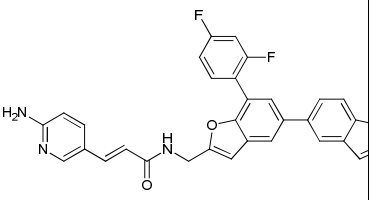
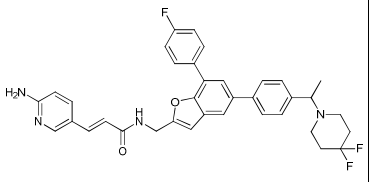
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
743		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
744		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(4-metilpiridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
745		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida

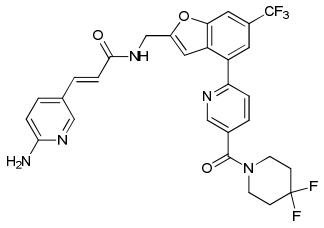
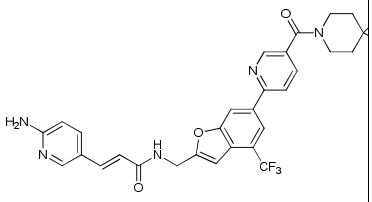
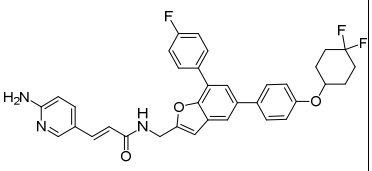
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
746		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)fenil)-7-(piridin-2-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
747		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
748		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)-7-(piridin-3-

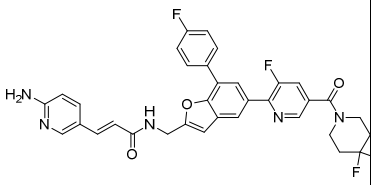
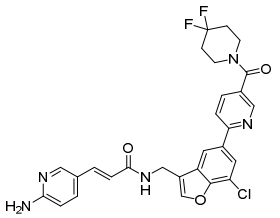
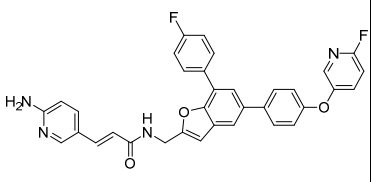
No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
749		D	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)-7-(4-(trifluorometil)fenil) benzofuran-2-il)metil)acrilamida
750		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(4-clorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
751		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-

No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					fluorofenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
752		A	A	A	(E)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-7-(trifluorometoxi)benzofuran-2-il)metil)-3-(piridin-3-il)acrilamida
753		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(2,4-difluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
754		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-

No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					1-carbonil)fenil)-7-(2,6-difluoropiridin-3-il)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
755		B	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)-7-(3-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
756		A	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(3-clorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
757		A	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(3-cloro-4-

No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					fluorofenil)-5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
758		A	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonotioil)-2-fluorofenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
759		B	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(2,4-difluorofenil)-[5,5'-bibenzofuran]-2-il)metil)acrilamida
760		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-(1-(4,4-difluoropiperidin-1-

No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					il)etil)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
761		D	D	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((4-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
762		C	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((6-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)-4-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
763		B	B	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(4-((4,4-difluorociclohexil)o

No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					xi)fenil)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
764		A	A	B	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-3-fluoropiridin-2-il)-7-(4-fluorofenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida
766		B	B	C	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-cloro-5-(5-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)piridin-2-il)benzofuran-3-il)metil)acrilamida
767		B	A	D	(E)-3-(6-aminopiridin-3-il)-N-((7-(4-fluorofenil)-5-(4-

No. Comp.	Estructura del Compuesto	MS-751	Z138	3T3	Nombre del Compuesto
					((6-fluoropiridin-3-il)oxi)fenil)benzofuran-2-il)metil)acrilamida

[00973] Asimismo los compuestos seleccionados fueron sometidos a ensayo de proliferación celular por MTT contra las líneas celulares mencionadas en la Tabla 2. La línea celular M24 se deriva de células de melanoma humano. La línea celular U2OS es una línea celular humana de osteosarcoma que expresa el Rb y p53 de tipo salvaje, pero que carece de p16. La línea celular MM1S es una línea celular de mieloma múltiple; la línea celular madre, MM.1, se estableció a partir de sangre periférica de un paciente con mieloma múltiple que era resistente a la terapia a base de esteroides. La línea celular RPMI8226 se deriva de células humanas de linfocitos B. Las células NHDF son células humanas normales de fibroblastos dérmicos. La línea celular MRC-5 se deriva de tejido pulmonar normal de un feto masculino. La línea celular PC3 es una línea celular humana de cáncer de próstata. La línea celular DU-145 es una línea celular humana de cáncer de próstata. La línea celular MDA-MB-231 es una línea celular humana de adenocarcinoma de mama. La línea celular MDA-MB-468 es una línea celular humana de carcinoma de mama. Las células HL-60 son células humanas de leucemia promielocítica. Las células Hep G2 son células humanas de carcinoma hepatocelular. Las células HEP 3B son células humanas de carcinoma hepatocelular. La línea celular DLD-1 es una línea celular de adenocarcinoma colorrectal. La línea celular HCT-15 es una línea celular humana de carcinoma de colon. La línea celular Colo-205 se deriva de un adenocarcinoma de colon

humano. La línea celular LoVo es una línea celular humana de adenocarcinoma de colon.

[00974] Otros resultados del ensayo de MTT se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Ensayo de MTT (IC_{50}: A = <100 nM; B = 100 nM a 5µM; C = 5 µM a 30 µM; D = >30 µM; NT = no sometido a ensayo)

	Número de compuesto					
Línea celular	502	504	510	517	521	525
M24	NT	B	B	NT	NT	NT
U2OS	NT	A	A	NT	NT	NT
MM1S	NT	B	A	NT	NT	B
RPMI8226	NT	NT	NT	NT	NT	B
NHDF	NT	A	A	NT	NT	NT
MRC-5	B	A	A	NT	NT	NT
PC3	NT	A	NT	NT	NT	NT
DU-145	NT	A	B	NT	NT	NT
MDA-MB-231	NT	B	B	B	B	NT
MDA-MB-468	NT	B	A	NT	NT	NT
HL-60	NT	NT	NT	NT	NT	B
Hep G2	B	NT	NT	NT	NT	NT
HEP 3B	B	NT	NT	NT	NT	NT
DLD-1	NT	B	B	NT	NT	NT
HCT-15	NT	A	B	NT	NT	NT
Colo-205	NT	A	B	NT	NT	NT
LoVo	NT	B	B	NT	NT	NT

[00975] Los Compuestos 504, 510, 525 y 585 se sometieron a ensayo respecto de líneas celulares de cáncer hematológico y sólido seleccionadas y líneas celulares normales seleccionadas en un ensayo de proliferación celular por MTT de 72 horas. Otros resultados del ensayo por MTT para los Compuestos 504 y 510 se muestran en la Tabla 3. Otros resultados del ensayo por MTT para el Compuesto 525 se muestran en la Tabla 4. Otros resultados del ensayo por MTT para el Compuesto 585 se muestran en la Tabla 5.

Tabla 3. Ensayo por MTT para los Compuestos 504 y 510

Línea celular	Compuesto 504 (uM)
Z-138 MTT	0.01
MRC-5 MTT	0.02
MS751MTT	0.03
U2OS MTT	0.04
M24 MTT	0.05
PC3 MTT	0.05
NHDF MTT	0.06
DU-145 MTT	0.08
HCT-15 MTT	0.08
Colo-205 MTT	0.08
DLD-1MTT	0.11
LoVo MTT	0.18
MDA-MB-231MTT	0.22
MM1S MTT	0.29
3T3 MTT	0.35
HT-29 MTT	0.48
MDA-MB-468 MTT	1

Línea celular	Compuesto 510 (uM)
U2OS MTT	0.008
PC3 MTT	0.02
MDA-MB-468 MTT	0.03
MRC-5 MTT	0.05
NHDF MTT	0.08
MM1S MTT	0.09
MS751MTT	0.1
Z-138 MTT	0.1
Colo-205 MTT	0.16
LoVo MTT	0.23
M24 MTT	0.29
DLD-1MTT	0.95
HCT-15 MTT	1.27
MDA-MB-231MTT	1.41
DU-145 MTT	1.47
HT-29 MTT	9.31
3T3 MTT	>10

Tabla 4. Ensayo por MTT para el Compuesto 525

Línea celular	Compuesto 525 (uM)
Z-138 MTT	0.1
MS751 MTT	0.3
MM1S MTT	0.31
RPMI8226 MTT	0.43
HL-60 MTT	1.06
3T3 MTT	>10

Tabla 5. Ensayo por MTT para el Compuesto 585

Línea celular	Compuesto 585 (uM)	Línea celular	Compuesto 585 (uM)	Línea celular	Compuesto 585 (uM)
RWPE-1 MTT	0.004	MV-4-11 MTT	0.09	HT1080 MTT	0.21
Z-138 MTT	0.02	HH MTT	0.09	SHP-77 MTT	0.21
NCI-H520 MTT	0.02	Raji MTT	0.09	RL MTT	0.21
THP1 MTT	0.02	DU-4475 MTT	0.09	HCC-1143 MTT	0.21
MO7e MTT	0.02	CAPAN-1 MTT	0.09	HL-60 MTT	0.21
AML-193 MTT	0.03	MS751 MTT	0.1	WI-38 MTT	0.22
MOLT4 MTT	0.04	MINO MTT	0.11	MSTO-211H MTT	0.25
Jurkat MTT	0.04	Tera-1 MTT	0.12	Hs578T MTT	0.25
T47D MTT	0.04	SHSY5Y MTT	0.12	U-937 MTT	0.26
Daudi MTT	0.04	HEL.92.1.7 MTT	0.12	LoVo MTT	0.26
U118MG MTT	0.05	MRC-5 MTT	0.13	HCT-15 MTT	0.27
OCIAML5 MTT	0.05	PC3 MTT	0.14	DB MTT	0.29
Toledo MTT	0.05	AU-565 MTT	0.14	NCI-H2030 MTT	0.3
RKO MTT	0.05	MCF-10A MTT	0.14	BL-40 MTT	0.3
HeLa MTT	0.06	SW-620 MTT	0.14	U-266 MTT	0.31
U2OS MTT	0.06	RPMI8226 MTT	0.15	Calu-3 MTT	0.33
NCI-H889 MTT	0.06	KG-1 MTT	0.15	Calu-6 MTT	0.35
TF-1 MTT	0.06	LS-180 MTT	0.15	MCF-12A MTT	0.38
HuCCT-1 MTT	0.06	Hep G2 MTT	0.16	SW-403 MTT	0.38
NCI-H187 MTT	0.07	Colo-205 MTT	0.17	HPAC MTT	0.38
Farage MTT	0.07	SW-48 MTT	0.17	NCI-H1563 MTT	0.39
HEP 3B MTT	0.07	BL-2 MTT	0.18	Hs738.st MTT	0.45
L3.6pl MTT	0.07	MM1R MTT	0.19	PATU-8988S MTT	0.47
NCI-H69 MTT	0.08	NCI-H1299 MTT	0.19	SW-480 MTT	0.48
Pfieffer MTT	0.08	NCI-H28 MTT	0.2	PATU-8902 MTT	0.51
MM1S MTT	0.09	HS- Sultan MTT	0.2	NCI-H1650 MTT	0.53
DoHH-2 MTT	0.09	MDA-MB-468 MTT	0.2	BT-20 MTT	0.54

Línea celular	Compuesto 585 (uM)
PATU-8988T MTT	0.54
HPAF-II MTT	0.55
Colo-201 MTT	0.56
A549 MTT	0.57
NCI-H747 MTT	0.59
SW-837 MTT	0.6
MCF7 MTT	0.7
HCC-4006 MTT	0.74
HCC-827 MTT	0.78
ARPE-19 MTT	0.78
NCI-H358 MTT	0.8
Panc-1 MTT	0.84
PANC-10.05 MTT	0.87
MiaPaCa-2 MTT	0.88
SW-948 MTT	0.91
NCI-H929 MTT	0.93
DLD-1 MTT	0.94
SW-1116 MTT	0.97
ANBL-6 MTT	1.01
PL-45 MTT	1.01
MDA-MB-415 MTT	1.02
TFK-1 MTT	1.03
CAMA-1 MTT	1.06
K562 MTT	1.09
MDA-MB-231 MTT	1.12
SK-CO-1 MTT	1.19
NCI-H2170 MTT	1.26
SW-1417 MTT	1.27

Línea celular	Compuesto 585 (uM)
NCI-H508 MTT	1.46
BT-549 MTT	1.53
LN18 MTT	1.66
HCC-202 MTT	1.69
PBMC MTT	2.2
CaOV3 MTT	2.22
NCI-H820 MTT	2.84
IMR-90 MTT	4
HCC-2935 MTT	4.39
HCC-1428 MTT	4.4
SNU-398 MTT	4.42
DU-145 MTT	4.9
NCI-H2122 MTT	5.81
NHDF MTT	5.82
BT-474 MTT	6.47
NCI-H226 MTT	6.78
LS-174T MTT	8.8
HCT116 MTT	9.82
NHEK MTT	10.36
3T3 MTT	>10
SW-900 MTT	>10
NCI-H1993 MTT	>10
HCT116.1 MTT	>10
C6 MTT	>10
MDA-MB-175 MTT	>10
MDA-MB-361 MTT	>10
MHCC97H MTT	>10
SKOV3 MTT	>10
HTB-38 MTT	>10

[00976] La Tabla 5 muestra que el Compuesto 585 tenía un IC_{50} de menos de 1µM en 72% (91/126) de las líneas celulares de cáncer sometidas a ensayo. El Compuesto 585 tenía un IC_{50} de menos de 500 nM en 91% (30/33) de las líneas celulares de cáncer hematológico sometidas a ensayo y un IC_{50} de menos de 500 nM en 45% (42/93) de las líneas celulares de cáncer sólido sometidas a ensayo. Las líneas celulares de cáncer hematológico analizadas incluyeron MOLT-4, Z-138, THP-1, MO7E, AML-193, Jurkat, Daudi, Toledo,

AML-5, TF-1, Farage, DOHH-2, Pfieffer, HH, MV-4-11, MM1S, Raji, MINO, HEL.92.1.7, KG-1, RPMI 8226, BL-2, MM1R, HS-Sultan, HL-60, RL, U-937, DB, BL-40, U-266, NCI-H929, ANBL-6 y K562. Las líneas celulares de cáncer sólido sometidos a ensayo incluyen NCI-H520, RKO, U118 MG, HeLa, HuCCT-1, CAPAN-1, U2OS, NCI-H889, NCI-H187, L3.6pl, HEP 3B, MS751, NCI-H69, DU-4475, AU-565, SHSY 5Y, Tera-1, SW-620, PC3, LS-180, HepG2, SW-48, NCI-H1299, Colo-205, NCI-H28, HCC-1143, HT1080, SHP-77, MDA-MB-468, MSTO-211H, LoVo, HCT-15, NCI-H2030, Calu-6, SW-403, HPAC, NCI-H1563, PATU-8988S, A549, HPAF-II, Colo-201, NCI-H747, SW-837, HCC-4006, NCI-H358, HCC-827, Panc-1, PANC-10.05, MiaPaCa-2, SW-948, DLD-1, SW-1116, MDA-MB-231, NCI-H508, BT-549, MCF7, LN-18, HCC-202, CaOV3, NCI-H820, HCC-2935, SNU-398, DU145, NCI-H2122, BT-474, NCI-H226, LS-174T, NCT116, MDA-MB-175, MDA-MB-361, SW-900, NCI-H1993, HCT116.1, C6, HTB-38, MHCC97H y SKOV3.

[00977] La Tabla 6 también muestra que el Compuesto 585 no inhibió las células normales (n = 10). Las líneas celulares normales sometidas a ensayo incluyen NHDF, 3T3, NHEK, IMR-90, CMSP, ARPE-19, HS738.st, WI-38, MRC-5 y RWPE-1.

Ejemplo 3: Identificación del objetivo

[00978] Sin limitarse a una teoría particular, se cree que los compuestos descritos en la presente solicitud pueden modular (por ejemplo, inhibir) una o más quinasas activadas por p21 (PAK), por ejemplo, una o más PAK 1 a 6. Más específicamente, y sin limitarse a una teoría particular, se cree que los compuestos descritos en la presente solicitud pueden unirse a una o más PAK y funcionar como moduladores alostéricos de una o más PAK. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente solicitud pueden ejercer su efecto modulador en una o más PAK mediante la unión y la desestabilización de una o más PAK o la contribución a la degradación de una o más PAK, por lo que se modula (por ejemplo, se inhibe) el efecto de una o más PAK sobre

una o más proteínas aguas abajo de una o más PAK, por ejemplo, proteínas de señalización de crecimiento como Akt, ERK1/2, p90RSK, β-catenina, cofilina, p21 y ciclina D1.

[00979] En una realización particular, se modula una o más PAK del Grupo I (por ejemplo, PAK1, PAK2, PAK3). Por ejemplo, se modula PAK1, se modula PAK2, se modula PAK3 o una combinación de PAK1, PAK2 y PAK3, como PAK1 y PAK2, PAK1 y PAK3, PAK2 y PAK3 o PAK1, PAK2 y PAK3. En una realización particular, se modula una o más PAK del Grupo II (por ejemplo, PAK4, PAK5, PAK6). Por ejemplo, se modula PAK4, se modula PAK5, se modula PAK6 o una combinación de PAK4, PAK5 y PAK6, como PAK4 y PAK5, PAK4 y PAK6, PAK5 y PAK6 o PAK4, PAK5 y PAK6. Por lo tanto, los compuestos descritos en la presente solicitud pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos mediados por PAK.

[00980] En otra realización particular, se inhibe una o más PAK del Grupo I (por ejemplo, PAK1, PAK2, PAK3). Por ejemplo, se inhibe PAK1, se inhibe PAK2, se inhibe PAK3 o una combinación de PAK1, PAK2 y PAK3, como PAK1 y PAK2, PAK1 y PAK3, PAK2 y PAK3 o PAK1, PAK2 y PAK3. En una realización particular, se inhibe una o más PAK del Grupo II (por ejemplo, PAK4, PAK5, PAK6). Por ejemplo, se inhibe PAK4, se inhibe PAK5, se inhibe PAK6 o una combinación de PAK4, PAK5 y PAK6, como PAK4 y PAK5, PAK4 y PAK6, PAK5 y PAK6 o PAK4, PAK5 y PAK6. Por lo tanto, los compuestos descritos en la presente solicitud pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos mediados por PAK.

[00981] Las PAK son de la familia de las quinasas serina/treonina que participan en múltiples vías de señalización intracelulares. A la fecha se identificaron seis PAK humanas (PAK 1 a 6). Las PAK se pueden clasificar en dos subfamilias en función de la estructura de dominio, homología de secuencia y regulación: Grupo 1, que incluye las PAK 1 a 3 y el Grupo 2, que incluye las PAK 4 a 6 (1).

[00982] Las PAK Grupo I se caracterizan por una región N-terminal que incluye un dominio de unión a p21 conservado (PBD) que se superpone con un dominio autoinhibitorio (AID) y un dominio quinasa C-terminal. Las PAK Grupo I son conocidas por participar en la regulación de actividades celulares normales y pueden desempeñar un papel en el avance de la enfermedad. Por ejemplo, PAK1 juega un papel importante en la dinámica del citoesqueleto y los procesos de adhesión celular, migración, proliferación, apoptosis, mitosis y transporte mediado por vesícula, y ha demostrado aumentar en el cáncer de mama, de ovario y tiroides. La actividad de PAK1 también ha demostrado suprimir los lisadosde cerebro en pacientes con enfermedad de Alzheimer. La PAK2 desempeña un papel en diferentes vías de señalización, incluidas la regulación del citoesqueleto, motilidad celular, progresión del ciclo celular, apoptosis y proliferación. La PAK3 juega un papel en la regulación del citoesqueleto, la migración celular y regulación del ciclo celular.

[00983] Las PAK Grupo II se caracterizan por tener un PBD N-terminal y un dominio quinasa C-terminal, pero carecen de otros motivos encontrados en el Grupo I de las PAK. La PAK4 es una quinasa pluripotente conocida por mediar en la motilidad y morfología celular, la proliferación celular, el desarrollo embrionario, la supervivencia celular, la defensa inmune y la transformación oncogénica (2), y es un efector clave para Cdc42, un subconjunto de la familia Rho de GTPasas, que ha probado ser necesario para la tumorigénesis inducida por Ras (3). La PAK5 es única en la familia PAK por estar constitutivamente localizada en las mitocondrias y su localización es independiente de la actividad quinasa y la unión Cdc42. Se requiere la localización mitocondrial de PAK5 para producir sus efectos anti-apoptóticos y promover la supervivencia celular. Un informe sugiere que PAK5 está sobreexpresada en el cáncer colorrectal y promueve la invasión de células cancerosas. Tanto PAK4 como PAK5 han sido relacionadas con la regulación del sobrecrecimiento neurítico, pero mientras que PAK5 induce el

sobrecrecimiento neurítico, PAK4 lo inhibe. El vínculo de PAK4 y PAK5 con el desarrollo neuronal sugiere que PAK4 y PAK5 pueden participar en la progresión de los trastornos neurológicos, como la enfermedad de Parkinson, la demencia y la atrofia cerebral. Se ha descubierto que la PAK6 se une específicamente a un receptor de andrógeno (AR) y receptor de estrógeno α (ERα) y co-transloca en el núcleo con AR en respuesta al andrógeno. La expresión PAK6 en tejido adulto se limita principalmente a la próstata y los testículos. Sin embargo, se ha descubierto que la PAK6 se sobreexpresa en muchas líneas celulares de cáncer, particularmente cánceres de mama y de próstata.

[00984] Dado que las PAK y, en particular, la PAK4, son centros críticos de cascadas de señalización, la inhibición de su función puede ser beneficiosa para el tratamiento de cánceres, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades del sistema inmunológico que se describen en la presente.

Identificación del objetivo mediante la técnica SILAC (etiquetado de isótopos estables de aminoácidos en cultivo celular)

[00985] Se etiquetan las proteínas celulares MS751 con lisina pesada no radiactiva (L-lisina-2HCl, $^{13}C_6$, $^{15}N_2$) y arginina (L-arginina-HCl, $^{13}C_6$, $^{15}N_4$) para 7 a 8 duplicaciones. Los isótopos pesados se incorporan de manera eficiente con más del 95% de las proteínas pesadas identificadas por LC-MS. Se mantienen placas separadas de células en aminoácidos livianos. La FIG. 1 es una representación esquemática de un experimento de SILAC y muestra el diseño experimental.

[00986] Después del etiquetado exitoso de isótopos se recogen placas pesadas y livianas de células MS751 y se disuelven en un tampón ModRIPA (50 mM de Tris-HCl, pH 7.8, 150 mM de NaCl, 1% de NP-40, 0.1% de desoxicolato de sodio, 1 mM de EDTA) y la proteína se cuantifica con el reactivo Pierce 660. Se mezclan dos miligramos de proteína total liviana con un

excedente de 50 veces un competidor soluble (por ejemplo, un compuesto de la invención o un compuesto pegilado de la invención), mientras que se mezclan dos miligramos de lisado protéicos pesados con una cantidad igual de vehículo (DMSO). En la segunda réplica, se dan vuelta las proteínas pesadas y livianas. La mezcla se incuba a 4°C durante 1 hora con rotación constante. Se añaden 30 µL de suspensión (por ejemplo, 15 µL de 12.5% de compuesto pegilado de la invención inmovilizado sobre resina en 15 µL de PBS) a tubos separados con las mezclas de proteínas de DMSO o un competidor soluble y la mezcla se incuba durante 16 a 24 h con rotación constante.

[00987] El día siguiente, se recogen las perlas por centrifugación rápida y se elimina el sobrenadante. La resina se lava por separado dos veces en tampón ModRIPA y se gira después de los lavados. Las resinas livianas (compuesto pegilado de la invención) y pesadas(DMSO) se mezclan juntas y luego se lavan dos veces con ModRIPA, se giran después de los lavados y se preparan para SDS-PAGE.

[00988] Los lisados se corren en un gel de gradiente para SDS-PAGE y se tiñen con azul de Coomassie. Se cortan del gel seis bandas de cada réplica, se disuelven con tripsina, se desalan y se preparan para LC-MS.

[00989] Las muestras se corren en Q-Exactive y los péptidos pesados y livianos se identifican mediante el uso de la Prueba R Moderada de T y MaxQuan para el análisis estadístico. El análisis estadístico muestra el enriquecimiento de PAK4 en muestras de DMSO en comparación con las muestras de la competencia solubles.

Desplegable de proteínas mediante el uso de inhibidor inmovilizado

[00990] Las células MS751, U2OS o HeLa se recogen y lisan en un tampón ModRIPA y el contenido de proteína se cuantifica con el reactivo Pierce 660. Se mezclan dos miligramos de proteína total con un excedente de 50 veces un competidor soluble (por ejemplo, un compuesto de la invención o un compuesto pegilado de la invención) o una cantidad igual de DMSO en tres

tubos separados. La mezcla se incuba a 4°C durante 1 hora con rotación constante. Se añaden 30 µL de suspensión (por ejemplo, 15 µL de 12.5% de compuesto pegilado de la invención inmovilizado sobre resina en 15 µL de PBS) a tubos separados con las mezclas de proteínas de DMSO o un competidor soluble y la mezcla se incuba durante 16 a 24 h con rotación constante.

[00991] El día siguiente, se recogen las perlas por centrifugación rápida y se elimina el sobrenadante. La resina se lava por separado tres veces en tampón ModRIPA y se gira después de cada lavado. Cada muestra junto con el lisado obtenido se preparan para SDS-PAGE.

[00992] Las muestras se hierven, se corren en un gel para SDS-PAGE al 4-20% y se transfieren a membranas de nitrocelulosa para electrotransferencia (Western blotting). El anticuerpo primario anti-PAK4 se incuba en la membrana durante la noche y se detecta con el anticuerpo secundario fluorescente. Western blot muestra que PAK4 se une a la resina pre-tratada con DMSO pero no a la resina correspondiente a las muestras pre-tratadas con el competidor soluble.

Ejemplo 4: El Compuesto 585 induce la autofagia

[00993] Las células U2OS se siembran en una placa de 6 pocillos durante la noche. El día siguiente, las células se tratan con 1 µM o 10 µM del Compuesto 585 durante 48 horas, luego se recogen y lisan en tampón RIPA. El lisado se corre en SDS-PAGE y se realiza Western blots de PAK4, PUMA, CHOP, p21, ciclina D, MLH1, p-AMPK, AMPK y LC3.

[00994] La FIG. 2 son imágenes de Western blots y muestra el efecto del tratamiento de 48 horas con concentraciones crecientes del Compuesto 585 en los niveles de marcadores de autofagia, como pAMPK, AMPK y LC3, en células U2OS. El tratamiento durante 48 horas con el Compuesto 585 induce los marcadores de respuesta al estrés y la autofagia, como lo demuestra el aumento de la fosforilación de AMPK y la presencia de la

forma corta del marcador lisosomal de LC3. El tratamiento con el Compuesto 585 también reduce las proteinas de ciclo celular, p21 y ciclina D1.

Ejemplo 5: La señalización por PAK4 no cambia en líneas celulares normales.

[00995] Los fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF) y las células pulmonares normales (IMR-90) se tratan con el Compuesto 585 durante 72 horas, momento en el cual las células se lisan en tampón RIPA. Los lisados se corren en SDS-PAGE y se realiza Western blots de fosfo-PAK4, PAK4, fosfo-cofilina, cofilina, fosfo-β-catenina, β-catenina, PARP y caspasa-3.

[00996] La FIG. 3 son imágenes de Western blots y muestra que el tratamiento de 72 horas con concentraciones crecientes de Compuesto 585 tenía poco o ningún efecto sobre la señalización de PAK4 en dos líneas celulares normales, NHDF e IMR-90, como se indica por los niveles de fosfo-PAK4, PAK4, fosfo-cofilina, cofilina, fosfo-β-catenina, β-catenina, PARP y caspasa 3.

Ejemplo 6: El Compuesto 585 reduce las señales de β-catenina y cofilin y aumenta las fibras de estrés.

[00997] Las células U2OS se cultivan en cubreobjetos y se tratan con DMSO o 1 µM del Compuesto 585 durante 48 horas, momento en el cual las células se fijan y tiñen. Las células se marcan con anticuerpos fosfo-β-catenina o total β-catenina, anticuerpos fosfo-cofilina o total cofilina, o faloidina ALEXA-Fluor® 488. Tanto fosfo-β-catenina como total β-catenina se reducen a partir del tratamiento con el Compuesto 585. Tanto fosfo-cofilina como total-cofilina se reducen a partir del tratamiento con el Compuesto 585. Se utiliza faloidina ALEXA-Fluor® 488 para teñir F-actina. El Compuesto 585 provocó un incremento en la formación de fibras de estrés.

Ejemplo 7: El Compuesto 585 provoca cambios en el ciclo celular.

[00998] Las células U2OS se tratan con DMSO o 1 µM del Compuesto 585 durante uno, dos o tres días. En cada periodo, las células se

tratan con 10 µM de BrdU durante 2 horas y después se recogen mediante tripsinización. Posteriormente, las células se lavan, fijan y tiñen para BrdU y ADN total (7-AAD). La incorporación de BrdU y el análisis del ciclo celular se realiza mediante citometría de flujo en un Analizador BD Fortessa. A continuación, los datos se analizan con el software FCS Express 4.

[00999] La FIG. 4 es una representación gráfica de los cambios en ciclo celular observados tras el tratamiento de células U2OS con 1 µM del Compuesto 585 durante uno, dos o tres días. El tratamiento con el Compuesto 585 causa la pérdida de la fase S y el aumento de la fase G2 a las 48-72 horas. La fase Sub-G1 comienza a aparecer alrededor de las 48-72 horas.

Ejemplo 8: Ratones SCID xenoinjertos de MDA-MB-468.

[001000] El impacto oncológico del Compuesto 504 y Compuesto 510 se ensaya con un modelo de xenoinjerto de MDA-MB-468 (cáncer de mama triple negativo) en ratones CB-17 SCID. Las células de adenocarcinoma de mama MDA-MB-468 (ATCC # HTB-102) se obtienen de ATCC. Las células se cultivan en DMEM de alta glucosa suplementado con 10% de suero bovino fetal, 1% de penicilina y estreptomicina, y 2 mM de L-glutamina. Las células se subcultivan por dilución en una proporción de 1:4. Las células MDA-MB-468 se recogen por tripsinización y se cuentan mediante el uso de un hemocitómetro. Las células se resuspenden en PBS a razón de 4 x 10^8 células por mL. Las células se colocan en hielo y se mezclan con un volumen igual de Matrigel (BD Biosciences CB-40234). Treinta y dos (32) ratones CB-17 SCID se inocularon por vía subcutánea en el flanco izquierdo con 4 x 10^7 células de MDA-MB-468. El tratamiento se inicia cuando los tumores alcanzan un volumen medio de aproximadamente 100 mm^3. Los ratones se asignaron a cuatro (4) grupos de ocho (8) ratones de manera que el volumen medio del tumor es de aproximadamente 100 mm^3 en cada grupo. Los ratones se tratan con el vehículo, un fármaco estándar de atención/control positivo (paclitaxel), el Compuesto 504 o Compuesto 510. El Compuesto 504 (15 mg/kg) y el

Compuesto 510 (15 mg/kg) se administran por vía oral (PO) una vez al día, de lunes a viernes de cada semana. Diariamente se registra el peso y el estado de los animales y se miden los tumores los lunes, miércoles y viernes.

[001001] La FIG. 5 es un gráfico del volumen medio del tumor en función del tiempo y muestra el efecto de los Compuestos 504 y 510 sobre el volumen de xenoinjertos de MDA-MB-468 en ratones CB-17 SCID. El modelo demuestra la inhibición del crecimiento del tumor sin toxicidad importante (efecto secundario mínimo o nulo o pérdida de peso de hasta 200 mg/kg por dosis diaria).

[001002] Los ratones que tienen tumores MDA-MB-468 son tratados diariamente durante tres semanas con 30 mg/kg por vía oral del Compuesto 525. Los tumores se extraen de los ratones, se fijan en formalina tamponada y se ponen en bloques de parafina. Los bloques se seccionan y se tiñen con anticuerpos contra Ki67, Apotag, c-Myc, p-S473-Akt1 o p-S450-Akt1. Las células se examinan con un microscopio Nikon.

[001003] Existe una reducción en la proliferación (Ki67) y un aumento en la apoptosis (Apotag) tras el tratamiento con el Compuesto 525. También hay reducciones globales en la vías de señalización c-Myc y PAK4 a través de Akt (fosfo-Akt1).

Ejemplo 9: Ratones SCID xenoinjertos de Z-138.

[001004] El impacto oncológico del Compuesto 585 en el tumor se ensaya con un modelo de xenoinjerto de linfoma de células del manto Z-138 en ratones SCID. Las células de linfoma de células del manto Z-138 (ATCC # CRL-3001) se obtienen de ATCC. Las células se cultivan en IMEM suplementado con 10% de suero de caballo, 1% de penicilina y estreptomicina, y 2 mM de L-glutamina. Las células se subcultivan por dilución en una proporción de 1:5 a 1:10. Las células Z-138 se recogen por centrifugación y se cuentan mediante el uso de un hemocitómetro. Las células se resuspenden en PBS a razón de 2 x 108 células por mL. Las células se colocan en hielo y se

mezclan con un volumen igual de Matrigel (BD Biosciences CB-40234). Esta mezcla se mantiene en hielo y se inyecta en el flanco izquierdo de los ratones en un volumen de 0.2 mL, equivalente a 2 x 10^7 células por ratón. Cuarenta (40) ratones CB-17 SCID se inocularon por vía subcutánea en el flanco izquierdo con 2 x 10^7 células de Z-138. El tratamiento se inicia cuando los tumores alcanzan un volumen medio de 125.2 mm^3. Los ratones se asignaron a cinco (5) grupos de ocho (8) ratones de manera que el volumen medio del tumor es de 106.5 a 138.8 mm^3 en cada grupo. Los ratones se tratan con el vehículo, un fármaco estándar de atención/control positivo (ciclofosfamida) o el Compuesto 585. Se administra por vía oral (PO) el Compuesto 585 (10, 30 o 60 mg/kg) en forma diaria, con inicio el Día 1. Diariamente se registra el peso y el estado de los animales y se miden los tumores los lunes, miércoles y viernes.

[001005] La FIG. 6 es un gráfico del volumen medio del tumor en función del tiempo y muestra el efecto de varias concentraciones del Compuesto 585 sobre el volumen de xenoinjertos de Z-138 en ratones SCID. El modelo demuestra la inhibición del crecimiento del tumor e incluso la regresión del tumor sin toxicidad importante (efecto secundario mínimo o nulo o pérdida de peso de hasta 200 mg/kg por dosis diaria).

Ejemplo 10: Ratones SCID xenoinjertos de Hep3B.

[001006] Se evalúan los efectos del Compuesto 585 en el crecimiento del tumor con un modelo de xenoinjerto de carcinoma hepatocelular Hep3B en ratones SCID. Las células de carcinoma hepatocelular Hep 3B (ATCC # HTB- 8064) se obtienen de ATCC. Estas células se cultivan en DMEM suplementado con 10% de suero fetal bovino y 1% de penicilina y estreptomicina. Las células se subcultivan por dilución en una proporción de 1:4. Las células Hep3B se recogen por centrifugación y se cuentan mediante el uso de un hemocitómetro. Las células se resuspenden en PBS a razón de 5 x 10^7 células por mL. Las células se colocan en hielo y se mezclan con un

volumen igual de Matrigel™ (BD Biosciences CB-40234). Esta mezcla se mantiene en hielo y se inyecta en el flanco izquierdo de los ratones en un volumen de 0.2 mL, equivalente a 5 x 10^6 células por ratón. Treinta y dos (32) ratones SCID se inocularon por vía subcutánea en el flanco izquierdo con 5 x 10^6 células de Hep 3B. El tratamiento se inicia cuando los tumores alcanzan un volumen medio de 103.7 mm^3 (desviación estándar ± 30 mm^3, rango de 17-183 mm^3). Los ratones se asignaron a cuatro (4) grupos de ocho (8) ratones de manera que el volumen medio del tumor es de 95 a 104 mm^3 en cada grupo. Los ratones se tratan con el vehículo, un fármaco estándar (doxorubicina) o el Compuesto 585. Con la excepción de la doxorubicina (que fue administrada IP), todos los compuestos se administran por sonda oral. Se administra por vía oral (PO) el Compuesto 585 (20 o 60 mg/kg) en forma diaria. Diariamente se registra el peso y el estado de los animales y se miden los tumores los lunes, miércoles y viernes.

[001007] La FIG. 7 es un gráfico del volumen medio del tumor en función del tiempo y muestra el efecto de varias concentraciones del Compuesto 585 sobre el volumen de xenoinjertos de Hep 3B en ratones SCID. El modelo demuestra la inhibición del crecimiento del tumor sin toxicidad importante (efecto secundario mínimo o nulo o pérdida de peso de hasta 200 mg/kg por dosis diaria).

Ejemplo 11: Ratones SCID xenoinjertos de MOLT-4.

[001008] En este estudio, el impacto de los Compuestos 667 y 728 sobre el crecimiento tumoral se ensaya con el modelo de xenoinjerto de cáncer Molt-4 T-ALL en ratones SCID. Las células de leucemia linfoblástica aguda MOLT-4 (CRL-1582) se obtienen de ATCC. Estas células se cultivan en RPMI-1640 suplementado con 10% de suero fetal bovino y 1% de penicilina y estreptomicina. Las células se subcultivan mediante la transferencia de células flotantes a un nuevo matraz y se tripsinizan las células adherentes antes del subcultivo en una proporción de 1:4. Las células Molt-4 se recogen por

centrifugación y se cuentan mediante el uso de un hemocitómetro. Las células se resuspenden en PBS a razón de 5 x 10^7 células por mL. Las células se colocan en hielo y se mezclan con un volumen igual de Matrigel (BD Biosciences CB-40234). Esta mezcla se mantiene en hielo y se inyecta en el flanco izquierdo de los ratones en un volumen de 0.2 mL, equivalente a 5 x 10^6 células por ratón. Veinticuatro (24) ratones CB-17 SCID se inocularon por vía subcutánea en el flanco izquierdo con células de Molt-4. El tratamiento se inicia cuando los tumores alcanzan un volumen medio de aproximadamente 100 mm^3. Los ratones se asignan en tres (3) grupos de ocho (8) ratones. Los ratones se tratan con el vehículo, el Compuesto 667 o el Compuesto 728. Se administran por vía oral (PO) los Compuestos 667 y 728 (100 mg/kg) dos veces al día, con inicio el Día 1. Diariamente se registra el peso y el estado de los animales y se miden los tumores los lunes, miércoles y viernes.

[001009] La FIG. 8 es un gráfico del volumen medio del tumor (como porcentaje del volumen del tumor previo a la dosis) en función del tiempo y muestra el efecto del Compuesto 667 y Compuesto 728 sobre el volumen de xenoinjertos de Molt-4 en ratones SCID. El modelo demuestra inhibición del crecimiento del tumor.

Referencias

1. Arias-Romano, L.E.; Chernoff, J. *Biol. Cell,* 2008, 100, 97–108.

2. a) Dart, A.E.; Wells, C.M. *European Journal of Cell Biology,* 2013, 92, 129– 138. b) Clairvoyant, F.; Zhu. S. et al. *J Biol Chem,* 2002, 277, 550–8. c) Cammarano, M.S. et al. *Mol Cell Biol.,* 2005, 21, 9532-42. d) Wells, C.M. et al, *J Cell Sci.,* 2010, 123, 1663-73. d) Siu, M.K. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 2010, 107(43), 18622-7.

3. a) Guo, C. et al.; *J. Med. Chem.,* 2012, 55, 4728–4739 b) Deacon, S.W. et al. *Chemistry & Biology,* 2008, 15, 322–331 c) Wells, C.M.; Jones, G. E. *Biochem. J.,* 2010, 425, 465–473.

[001010] Las divulgaciones de todas las patentes, solicitudes publicadas y referencias citadas en la presente se incorporan a la presente en su totalidad a modo de referencia.

[001011] Si bien la presente invención se ha demostrado y descrito particularmente con referencias a las realizaciones de ejemplo, los entendidos en la técnica saben que se pueden realizar diversos cambios en la forma y los detalles sin apartarse del alcance de la invención que comprende las reivindicaciones adjuntas.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.