



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-031175-00009-0000

21. E Fecha: 2015-11-13 16:45:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 15-272335-00000-0000

Fecha: 2015-11-13 16:45:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

54. TÍTULO **“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE
COMPRENDEN COMBINACIONES DEL COMPUESTO 6-
(N-(7-CLORO-1-HIDROXI-1,3-DIHIDRO-BENZO-[c][1,2]-
OXABOROL-5-IL)-METIL-SULFONAMIDO)-5-
CICLOPROPIL-2-(4-FLUORO-FENIL)-N-METIL-
BENZOFURAN-3-CARBOXAMIDA CON UN SEGUNDO
COMPUESTO ANTIVIRAL ÚTILES EN EL
TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C”.**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A01N 55/08**

71. SOLICITANTE **GLAXOSMITHKLINE LLC**

DOMICILIO **PHILADELPHIA, ESTADO DE
PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **73 NOV 2015**

(FORMA P 10)



No. 14-031175-00009-0000

Fecha: 2015-11-13 16:45:15 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios 3



No. 15-272335-00000-0000

Fecha: 2015-11-13 16:45:15 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios 3

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 851

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del Solicitante:

Persona Natural ☐Persona Jurídica ☒**GLAXOSMITHKLINE LLC**

Nombre o Denominación / Nombre o Razón Social Completa

ALICIA LLOREDA RICAURTE

Nombre Representante Legal

Tipo de Empresa

Micro ☐Pequeña ☐Mediana ☐Otra ☒

Documento de Identificación

☒ C.C.☐ C.E.☐ NIT☐ Otro Número**39.690.713**

Nacionalidad / País de Constitución	Dirección y Domicilio del Titular	Ciudad
Estado de Delaware, Estados Unidos de América.	5 Crescent Drive Philadelphia, Pennsylvania 19112, Estados Unidos de América.	Philadelphia
Dirección Electrónica	Fax	Número Telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

- ☒ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del Apoderado:

LLOREDA RICAURTE ALICIA

Apellidos y Nombre

C.C. 39.690.713

Documento de Identificación

53.215

Tarjeta Profesional

Dirección y Domicilio		Ciudad
Calle 72 No. 5-83 Piso 5º		Bogotá D.C.
Dirección Electrónica	No. Fax	Número Telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del Trámite

CONVERSIÓN

Expediente No.

De: _____

A: _____

DIVISIÓN

Expediente No.

14-031.175

No. Divisionales

1

FUSIÓN

Expediente No.

Expediente No.

5. Comprobante de Pago No. 15-119717

Fecha: Noviembre 4, 2015

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación.
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división.
- ☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud.
- ☒ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

ALICIA LLOREDA RICAURTE

Nombre y apellidos

C.C. 39.690.713 de Usaquén

Identificación

Representante
Apoderado

Firma

53.215

Tarjeta Profesional

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	TESTIGO DOCUMENTAL	Folio: <u>2</u>
--	---------------------------	-----------------

Dependencia Jerárquica: DEL PROPIEDAD INDUSTRIAL		Código: 2000
Dependencia Productora: GRUPO DE NUEVAS CREACIONES		Código: 2020
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		
DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA		
Nombre de la Serie / Subserie:		Código:
Expediente: 14 - 31175 - 9 - 15 - 272335 - 0 -	Solicitante / <i>Quejoso</i> / <i>Demandante</i> / <i>otros</i> .	
Prueba excluida: CD		
Nº. de Pruebas excluidas: 1		
Fecha de emisión de la Prueba:		
UBICACIÓN DE LA PRUEBA EN LA SECCIÓN DE MATERIAL GRÁFICO		
Nº. de bloque:	Otras especificaciones:	
Nº. de rodante:		
Nº. de estante:		
Nº. de archivador:		
Nº. de entrepaño:		
Nº. de gaveta:		
Nº. de caja:		
IMPORTANTE: - El material gráfico <i>o especial</i> que se encuentra <i>dentro o anexo a</i> las unidades documentales o expedientes, debe extraerse y llevarse a aquella sección del archivo que se haya dispuesto para conservar documentos en distintos formatos. - Entiéndase por material gráfico todos aquellos dibujos, croquis, mapas, planos, fotografías, ilustraciones, pictografías, códigos, prensa, objetos tridimensionales, entre otros.		
Observaciones: El cd contiene: 6 archivos en formato pdf, procesados y cargados al sistema.		Unidad de Conservación ☐ Bolsa ☐ Caja ☐ Libro ☐ Sobre ☐ Tomo ☐ Otro
		Soporte Documental ☒ CD ☐ Disquete ☐ DVD ☐ Folleto ☐ Periódico ☐ Plano ☐ Publicación Periódica ☐ USB ☐ Otro

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 119717

Bogotá D.C., Noviembre 04 de 2015 - 10:45:13

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	698959295	03/11/2015	3.204.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
			\$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-031175- -00009-0000

Fecha 2015-11-13 16:45:15 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTE IYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 851 DIVISIONAL Folios 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-272335- -00000-0000

Fecha 2015-11-13 16:45:15 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTE IYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 4 de 2015 - 10:45:18

Box No. VIII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii)). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:
in relation to international application No. PCT/US12/51349

GLAXOSMITHKLINE LLC is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from

Jill Walker, c/o GlaxoSmithKline, Global Patents, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 USA, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated Sept. 28, 2012

Christian Voitenleitner, c/o GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 USA, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated Oct. 8, 2012

Assignment recorded on Oct. 30, 2012, 2012 at Reel/Frame 029211/0874

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(ii)".

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 00145/09 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 2 de diciembre de 2009 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, C.C. 25.965 de Bogotá, Traductor Oficial según Resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE
DEPARTAMENTO DEL SECRETARIO DE ESTADO

Sello del Estado de Carolina del Norte con escudo en el centro
Mayo 20, 1775-abril 12 1776

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 ENE - 5
BOGOTÁ D.C.

APOSTILLA

(Convención de la Haya 5 de octubre de 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. Este Documento Público
ha sido firmado por PATRICIA WILSON
3. actuando en su condición de NOTARIO PÚBLICO, LA COMISIÓN EXPIRA
12/7/2013
4. lleva el sello/estampilla de CONDADO DE ORANGE, CAROLINA DEL
NORTE

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
004334
GABRIEL RICAURTE E

CERTIFICADO

5. en Raleigh, Carolina del Norte
6. el DÍA 16 DE DICIEMBRE DE 2009
7. por el Secretario de Estado o Secretario de Estado Delegado, Estado de
Carolina del Norte
8. No. 31614

9. Sello/Estampilla

10. Firma

Sello del Estado de Carolina del Norte

Por: (Firmado)

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

Departamento de Estado, abril 12, 1776
con Escudo en el Centro

Haley Haynes
Secretario de Estado Delegado

Elaine L. Marshall

Secretario de Estado

===

Documento de poder bilingüe inglés, español otorgado el 9 de diciembre de 2009 por Alan Scrivner, de GLAXOSMITHKLINE LLC a favor de Alicia Lloreda y/o Gustavo Tamayo y/o Ignacio Santamaría y/o Enrique Álvarez.

(Firmado)

EL NOTARIO DEBE FIRMAR AL OTRO LADO

===

Sello Notarial: PATRICIA WILSON, NOTARIO PÚBLICO, CONDADO DE ORANGE, NC.

(Firmado)

PATRICIA WILSON, Mi comisión expira el 12/2013.

El anterior sello de caucho aparece en la certificación notarial firmada el 9 de diciembre de 2009, en la que se acredita la comparecencia de Alan Scrivner, en su carácter de Apoderado de GLAXOSMITHKLINE LLC.

==

Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda copia en esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.

Derechos de traducción: \$ 38.000,00

GABRIEL EICHAUPT EICHEVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981



2

STATE OF NORTH CAROLINA



Department of The
Secretary of State

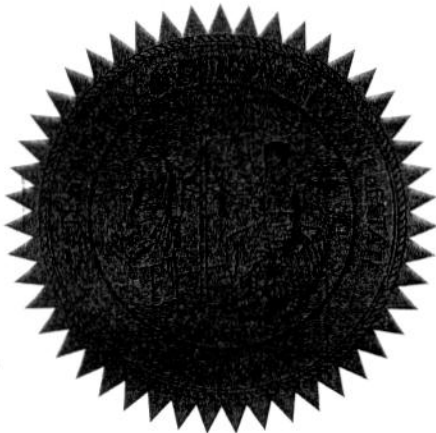
APOSTILLE

(Convention de La Haye 5 octobre 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. This Public Document
has been signed by PATRICIA WILSON
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC
COMMISSION EXPIRES 12/7/2013
4. bears the seal/stamp of COUNTY OF ORANGE, NORTH CAROLINA

CERTIFIED

5. at Raleigh, North Carolina
6. the 16TH DAY OF DECEMBER, 2009
7. by Secretary of State or Deputy Secretary of State, State of North Carolina
8. No. 31614
9. Seal/Stamp
10. Signature



By:

Haley Haynes
Haley Haynes
Deputy Secretary of State

Claine J. Marshall

Secretary of State

Los abajo firmados,

GLAXOSMITHKLINE LLC

Una sociedad organizada y existente bajo las leyes de Delaware, USA.

con domicilio en

One Franklin Plaza, 200 North 16th
Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102
USA.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned,

GLAXOSMITHKLINE LLC

A corporation organized and existing under the laws of Delaware, USA

domiciled at

One Franklin Plaza, 200 North 16th Street,
Philadelphia, Pennsylvania 19102 USA

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 9th day of Dec of 2009.

Signature Alan Scrivner

Name Alan Scrivner

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de North Carolina ss
 Condado de Durham
 Hoy 9 de Diciembre de 2009, compareció
Alan Scrivner, a quien conozco y
 de quien me consta que firmó el anterior documento,
 y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
 él es Abogado
 de GlaxosmithKline LLC,
 la compañía nombrada en
 el documento que antecede, una sociedad
 debidamente organizada y existente conforme a las
 leyes del Estado de Delaware USA,
 , domiciliada en la ciudad de Philadelphia
 Condado de Philadelphia
 Estado de Pennsylvania, USA,
 legalmente constituida para un período de duración
 que aún no ha terminado, que ejerce su objeto
 social; conforme a las leyes del Estado de
Delaware,
 que el declarante está autorizado por dicha
 Compañía para conferir este poder; que el sello
 estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
 representación de la expresada Compañía, es el
 sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
 confiere este instrumento está comprendido dentro
 del de la sociedad.
 El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 incorporación firmados en
 Estado de Delaware, con fecha , y
 certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

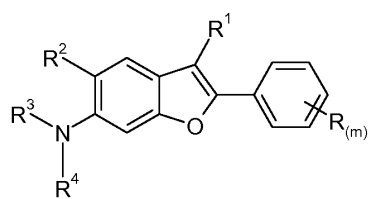
Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

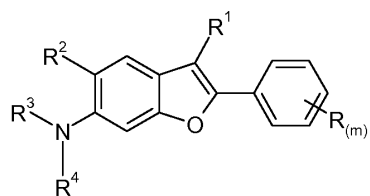
State of North Carolina {ss
 County of Durham
 On this 9th day of December, 2009
 personally came Alan Scrivner, to me known, and
 known to me to be the person who signed the
 foregoing instrument, who being by me duly sworn
 did depose and say that he is the Attorney
 of GlaxoSmithKline LLC, the company named within,
 a Corporation organized and existing under the laws
 of the State of Delaware, USA,
 domiciled at the City of Philadelphia,
 County of Philadelphia, State of Pennsylvania,
 USA, legally constituted for a period of tenure not yet
 expired, which exercises its corporate purposes
 according to the laws of the State of Delaware; that
 the deponent is authorized by said Company to
 confer this power of attorney; that the seal affixed
 hereunto by the deponent in the name and on behalf
 of said Corporation is the corporate seal thereof; and
 that the purpose for which this instrument is granted
 is included within the corporate purposes of the
 Company.
~~The undersigned Notary Public has seen the articles
 of Incorporation of said Corporation executed at
 Philadelphia, State of Pennsylvania, under date of
 October 27, 2009, and hereby certifies that under the
 laws of said State the foregoing acknowledgment is
 sufficient proof that the facts therein contained are
 true, which he attests.~~

Patricia Wils
 my commission expires! 12/7/13

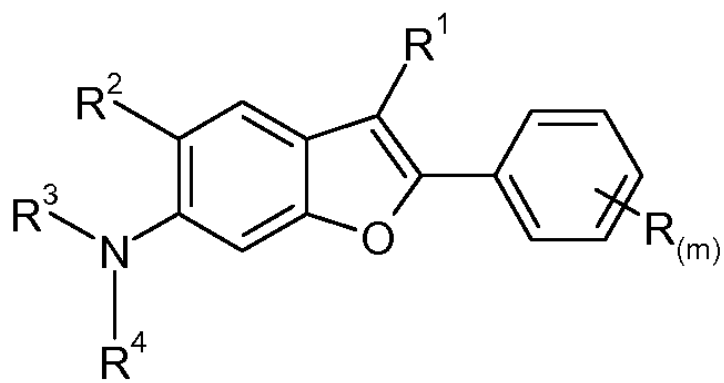




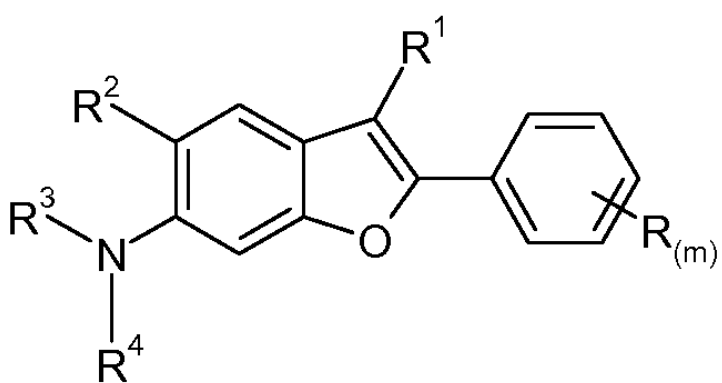
(II)



(II)



(II)



(II)

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN
COMBINACIONES DEL COMPUESTO 6-(N-(7-CLORO-1-HIDROXI-1,3-
DIHIDRO-BENZO-[c][1,2]-OXABOROL-5-IL)-METIL-SULFONAMIDO)-5-
CICLOPROPIL-2-(4-FLUORO-FENIL)-N-METIL-BENZOFURAN-3-
CARBOXAMIDA CON UN SEGUNDO COMPUESTO ANTIVIRAL ÚTILES EN
EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

10

La presente invención proporciona un método para el tratamiento de
Hepatitis C en un ser humano que lo necesite, el cual comprende administrar un
compuesto de las fórmulas (II) o (IIB) descrito en la presente, o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más
agentes terapéuticos alternativos para Hepatitis C.

SECTOR: Química farmacéutica. Compuestos químicos con estabilidad
metabólica mejorada para el tratamiento de infecciones virales por un miembro
de la familia de virus flaviviridae.

15

20

25

**COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN
COMBINACIONES DEL COMPUESTO 6-(N-(7-CLORO-1-HIDROXI-1,3-
DIHIDRO-BENZO-[c][1,2]-OXABOROL-5-IL)-METIL-SULFONAMIDO)-5-
CICLOPROPIL-2-(4-FLUORO-FENIL)-N-METIL-BENZOFURAN-3-
CARBOXAMIDA CON UN SEGUNDO COMPUESTO ANTIVIRAL ÚTILES EN
EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C**

**REFERENCIA CRUZADA A PATENTES Y SOLICITUDES DE PATENTE
RELACIONADAS**

La presente es una solicitud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes y reclama el beneficio de la Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 61/524,429, presentada el 17 de agosto de 2011 y de la Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 61/526,787, presentada el 24 de agosto de 2011, ambas de las cuales se incorporan a la presente como referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de infecciones virales mediadas por un miembro de la familia de virus *Flaviviridae*, tales como el virus de hepatitis C (HCV), y a composiciones para este tratamiento, y más particularmente, a métodos para el tratamiento de Hepatitis C en los sujetos que necesiten dicho tratamiento, los cuales comprenden administrar un inhibidor de polimerasa de benzofurano NS5B descrito en la presente, en combinación con uno o más agentes terapéuticos alternativos, y a composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de polimerasa de benzofurano NS5B descrito en la presente, en combinación con uno o más agentes terapéuticos alternativos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La infección crónica por el virus de hepatitis C (HCV) es un problema de salud mayor asociado con un aumento en el riesgo de tener enfermedad crónica del hígado, cirrosis, carcinoma hepatocelular, e insuficiencia hepática. El virus de hepatitis C (HCV) es un miembro de *hepacivirus* de la familia de

virus de ARN *Flaviviridae* que afecta a los animales y a los seres humanos. El genoma es una sola cadena de ARN de aproximadamente 9.6 kilobases, y consiste en un marco de lectura abierta que codifica una poliproteína de aproximadamente 3,000 aminoácidos flanqueada por regiones no traducidas en ambos extremos 5' y 3' (UTR 5' y 3'). La poliproteína sirve como el precursor para cuando menos 10 proteínas virales separadas críticas para la réplica y el ensamble de las partículas virales de la progenie. La organización de las proteínas estructurales y no estructurales en la poliproteína del virus de hepatitis C (HCV) es como sigue: C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4a-NS4b-NS5a-NS5b. Debido a que el ciclo de replicación del virus de hepatitis C (HCV) no involucra a ningún intermediario de ADN y el virus no se integra en el genoma del huésped, la infección por el virus de hepatitis C (HCV) teóricamente se puede curar. Aunque la patología de la infección por el virus de hepatitis C (HCV) afecta a principalmente al hígado, el virus se encuentra en otros tipos de células en el cuerpo, incluyendo los linfocitos de sangre periférica.

El virus de hepatitis C (HCV) es el principal agente causante de la hepatitis posterior a la transfusión y de la hepatitis esporádica. La infección por el virus de hepatitis C (HCV) es insidiosa en una alta proporción de portadores crónicamente infectados (e infecciosos) que pueden no experimentar ningún síntoma clínico durante muchos años. Una estimación de 170 millones de portadores crónicos en todo el mundo están en riesgo de desarrollar la enfermedad hepática. Véase, por ejemplo, Szabo y colaboradores, *Pathol. Oncol. Res.* 2003, 9: 215-221, y Hoofnagle JH, *Hepatology* 1997, 26: 15S-20S. Solamente en los Estados Unidos, 2.7 millones de personas son crónicamente infectadas con el virus de hepatitis C (HCV), y el número de muertes relacionadas con el virus de hepatitis C (HCV) en el año 2000 se estimó entre 8,000 y 10,000, un número que se espera que aumentará significativamente durante los siguientes años.

Históricamente, el tratamiento convencional para la infección por el virus de hepatitis C (HCV) era el interferón-alfa (IFN-alfa), en particular, el interferón-alfa pegilado (PEG-IFN-alfa) en combinación con ribavirina, la cual requería de seis a doce meses de tratamiento. Este régimen de combinación incluía 48 inyecciones semanales de interferón y dosis diarias de ribavirina oral para los pacientes con el virus de hepatitis C (HCV) infectados con el virus del genotipo 1.

IFN-alfa pertenece a una familia de proteínas pequeñas que se presentan naturalmente, con efectos biológicos característicos, tales como actividades antivirales, inmuno-reguladoras, y antitumorales. Los interferones son producidos y secretados por la mayoría de las células nucleadas animales en respuesta a varias enfermedades, en particular a las infecciones virales. IFN-alfa es un regulador importante del crecimiento y la diferenciación, que afectan a la comunicación celular y al control inmunológico. El tratamiento del virus de hepatitis C (HCV) con interferón con frecuencia se ha asociado con efectos secundarios adversos, tales como fatiga, fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, mialgias, artralgias, alopecia leve, efectos psiquiátricos y los trastornos asociados, fenómenos autoinmunes y los trastornos asociados, y disfunción de tiroides.

La ribavirina, un inhibidor de la deshidrogenasa de 5'-monofosfato de inosina (IMPDH), potencia la eficacia del IFN-alfa en el tratamiento del virus de hepatitis C (HCV). A pesar de la introducción de la ribavirina, más del 50 por ciento de los pacientes no eliminan el virus con la terapia estándar actual de interferón-alfa (IFN) y ribavirina. También, un número de pacientes todavía tienen efectos secundarios significativos relacionados con la ribavirina. La ribavirina provoca una hemólisis significativa en el 10 al 20 por ciento de los pacientes tratados con las dosis actualmente recomendadas, y el fármaco es tanto teratogénico como embriotóxico.

Se están siguiendo un número de planteamientos adicionales para combatir el virus. Éstos incluyen, por ejemplo, la aplicación de los oligonucleótidos anti-sentido o ribozimas para inhibir la réplica del virus de hepatitis C (HCV). Adicionalmente, los compuestos de bajo peso molecular que inhiben directamente las proteínas del virus de hepatitis C (HCV) e interfieren con la réplica viral, se consideran como estrategias atractivas para controlar la infección por el virus de hepatitis C (HCV). Entre los objetivos virales, se considera que la proteasa/helicasa de NS3/4A, la polimerasa de ARN dependiente del ARN de NS5B, y la proteína no estructural NS5A, son los objetivos virales del virus de hepatitis C (HCV) más prometedores para los nuevos fármacos. En realidad, los compuestos que se dice que son útiles para el tratamiento de las infecciones por el virus de hepatitis C (HCV) se dan a conocer, por ejemplo, en la Publicación Internacional Número WO2005/051318 (Chunduru y colaboradores), y en la Publicación Internacional Número WO2009/023179 (Schmitz y colaboradores). Estas referencias dan a conocer métodos para la preparación de los compuestos, composiciones que comprenden los compuestos, composiciones que comprenden los compuestos y compuestos adicionales, y los métodos para el tratamiento del virus de hepatitis C (HCV).

Recientemente se aprobaron dos fármacos terapéuticos contra el virus de hepatitis C (HCV) en los Estados Unidos; cada uno se utiliza como terapia de combinación de 3 vías en conjunto con interferón pegilado y ribavirina. Éstos son el inhibidor de proteasa NS3/4A de Vertex y de Johnson and Johnson, Incivek® (telaprevir), y el inhibidor de proteasa NS3/4A de Merck, Victrelis® (boceprevir). El régimen de tratamiento de 2 vías más antiguo de interferón pegilado y rivabirina para el virus de hepatitis C (HCV) solamente curaba a aproximadamente el 40 por ciento de los pacientes infectados por el genotipo 1. La adición de Victrelis® a ese régimen reduce la duración del tratamiento para

algunos, y mejora los índices de curación hasta más del 60 por ciento. De la misma manera, la adición de Incivek® a ese régimen reduce el tratamiento y refuerza los índices de curación hasta tanto como el 80 por ciento. Desafortunadamente, ni el Victrelis® ni el Incivek® se pueden utilizar solos sin
5 incluir también el régimen con interferón pegilado y ribavirina, la cual provoca sus perfiles de efectos secundarios desfavorables concomitantes. Estos inhibidores de proteasa también están asociados con efectos secundarios adicionales, tales como rash y aumento de neutropenia. Estos fármacos de un solo agente activo también aumentan el riesgo de seleccionar mutaciones
10 particulares del virus de hepatitis C (HCV) dentro del cuerpo del paciente, las cuales son resistentes a estos inhibidores de proteasa.

Incluso con estas mejoras recientes, una fracción sustancial de pacientes no responden con una reducción sostenida en la carga viral y hay claramente una necesidad de una terapia antiviral más efectiva de la infección por el virus de hepatitis C (HCV). Por consiguiente, lo que se necesita es una estrategia de terapia de combinación para combatir el virus de hepatitis C (HCV) sin tener que incluir los problemáticos productos terapéuticos de interferón pegilado y ribavirina. Múltiples terapias de combinación que incluyen antivirales de acción
15 directa (DAA) dirigidos hacia más de un tipo particular de proteína del virus de hepatitis C (HCV) podrían reducir la incidencia de efectos secundarios. Justo con la misma importancia, los antivirales de acción directa (DAAs) podrían reducir la capacidad del virus para mutar dentro del cuerpo del paciente, lo cual puede conducir a un resurgimiento de la titulación viral del virus de hepatitis C
20 (HCV).

En vista del nivel epidémico mundial del virus de hepatitis C (HCV), de las limitadas opciones de tratamiento disponibles, y de la necesidad de expandir el acceso a todos los regímenes de antivirales de acción directa (DAAs) orales, existe una necesidad siempre creciente de nuevos fármacos efectivos para el
25

tratamiento de las infecciones crónicas por el virus de hepatitis C (HCV).

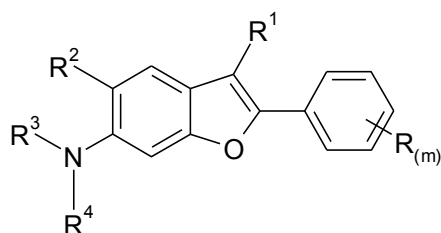
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de Hepatitis C en un ser humano que lo necesite, el cual comprende administrar un compuesto de la fórmula (II) o (IIB) descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes terapéuticos alternativos para Hepatitis C.

Los compuestos de las fórmulas (II) y (IIB), en donde el anillo que contiene boro se enlaza directamente a la sulfonamida, demuestran una mayor estabilidad metabólica comparándose con los compuestos de La Publicación Internacional del TCP Número PCT/US2011/024822 (WO2011/103063) y de la Publicación Internacional del TCP Número PCT/US2011/024824 (WO2012/067663), en donde el anillo que contiene boro se enlaza por medio de un enlazador de alquileo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES REPRESENTATIVAS

La presente invención proporciona un método para el tratamiento del virus de hepatitis C (HCV), en un ser humano que lo necesite, el cual comprende administrar un compuesto de la fórmula (II):



(II)

en donde:

R se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo, -CN, -CF₃, -O-arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, y -O-

heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno;

R^1 es $-C(O)OH$, $-C(O)NHR^5$ o heterociclilo;

R^2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, $-C(H)F_2$, $-CF_3$, u $-OR^6$;

5 R^3 es $-S(O)_2R^7$ o $-C(O)R^7$;

R^4 es:

(a) heteroarilo sustituido con $B(R^8)(R^9)$, $XB(R^8)(R^9)$, $OXB(R^8)(R^9)$, $B^-(R^8)(R^9)(R^{12})$, $XB(R^8)(R^9)(R^{12})$ o Het opcionalmente sustituido con hidroxilo o hidroxil-alquilo; y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-C(H)F_2$, $-CF_3$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxil-alquilo, amino-alquilo, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NHR^5$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NH_2$, $-CN$, $-OCF_3$, $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NHC(O)R^{10}$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclilo;

(b) arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido con $B(R^8)(R^9)$, $XB(R^8)(R^9)$, $OXB(R^8)(R^9)$, $B^-(R^8)(R^9)(R^{12})$, $XB(R^8)(R^9)(R^{12})$ o Het opcionalmente sustituido con hidroxilo o hidroxil-alquilo; y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-C(H)F_2$, $-CF_3$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxil-alquilo, amino-alquilo, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NHR^5$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NH_2$, $-CN$, $-OCF_3$, $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NHC(O)R^{10}$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclilo; o

(c) Het opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-C(H)F_2$, $-CF_3$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxil-alquilo, amino-alquilo, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NHR^5$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NH_2$, $-CN$, $-OCF_3$, $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NHC(O)R^{10}$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclilo;

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

R^5 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, u $-OR^6$;
 10 R^6 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R^7 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxil-alquilo, o amino-alquilo;
 R^8 , R^9 , y R^{12} son cada uno independientemente hidroxilo, alcoxilo, o amino-alquilo; o R^8 y R^9 , o R^8 , R^9 , y R^{12} junto con el átomo de boro con el que están unidos, forman un anillo de 5 a 14 miembros, comprendiendo este anillo átomos de carbono, y opcionalmente uno o más heteroátomos, los cuales pueden ser N u O; el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste
 15 en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxil-alquilo, amino-alquilo, amino, oxo, $C(O)OH$, $C(O)OXOR^{13}$, $C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $N(R^{10})(R^{11})$, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en hidroxilo, amino, halógeno, $C(O)OH$,
 20 $C(O)N(R^{10})(R^{11})$, y $N(R^{10})(R^{11})$;

R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

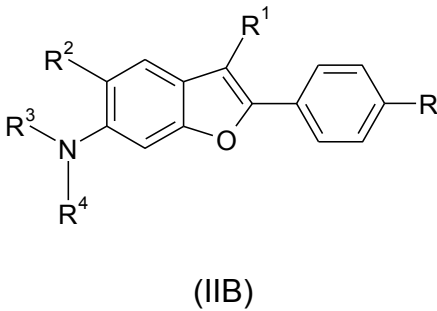
R^{13} es alcoxilo;

25 X es alquileno u $-O$ -alquileno, en donde el alquileno está opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxi-alquilo, amino-alquilo, -C(O) NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; m es 1, 2, ó 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en un inhibidor de proteasa NS2 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de helicasa NS3 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de replicación NS4B del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de replicación NS5A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de polimerasa NS5B del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de entrada del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de α-glucosidasa, un inhibidor de caspasa, un inhibidor de ciclofilina, un inmunomodulador, un inhibidor de la senda metabólica, un interferón, y un análogo de nucleósido.

La presente invención proporciona además un método para el tratamiento del virus de hepatitis C (HCV), en un ser humano que lo necesite, el cual comprende administrar un compuesto de la fórmula (IIB):



en donde:

R es F o Cl;

R^1 es $-C(O)NHR^5$;

R^2 es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R^3 es $-S(O)_2R^7$;

R^4 es:

5 (a) heteroarilo sustituido con $B(R^8)(R^9)$ o $XB(R^8)(R^9)$, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-C(H)F_2$, $-CF_3$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxi-alquilo, amino-alquilo, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NHR^5$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NH_2$, $-CN$,
10 OCF_3 , $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NHC(O)R^{10}$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclilo;

(b) arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido con $B(R^8)(R^9)$ o $XB(R^8)(R^9)$, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-C(H)F_2$, $-CF_3$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxi-alquilo, amino-alquilo, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NHR^5$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NH_2$, $-CN$, $-OCF_3$, $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NHC(O)R^{10}$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclilo; o

15 (c) Het opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-C(H)F_2$, $-CF_3$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxi-alquilo, amino-alquilo, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NHR^5$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NH_2$, $-CN$, $-OCF_3$, $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NHC(O)R^{10}$,
20 cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclilo;

Het es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros o un sistema bicíclico de anillos heterocíclicos de 8 a 11 miembros, cualquier anillo del cual está ya sea saturado, parcialmente saturado o insaturado, el cual
25 puede ser opcionalmente benzo-fusionado si es monocíclico, o el cual puede

ser opcionalmente espiro-fusionado, y en donde cada Het consiste en uno o más átomos de carbono, y un átomo de boro y uno o más átomos de oxígeno; un átomo de boro, un átomo de oxígeno, y un átomo de nitrógeno; o un átomo de boro y uno o más átomos de nitrógeno;

5 R^5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^6 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R^7 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo, o amino-alquilo;

10 R^8 y R^9 son cada uno independientemente hidroxilo, alcoxilo, o amino-alquilo; o R^8 y R^9 junto con el átomo de boro con el que están unidos, forman un anillo de 5 a 14 miembros, comprendiendo este anillo átomos de carbono, y opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser N u O; este anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo, amino-alquilo, amino, oxo, C(O)OH, C(O)OXOR¹³, C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), N(R¹⁰)(R¹¹), y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno
15 o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en hidroxilo, amino, halógeno, C(O)OH, C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), y N(R¹⁰)(R¹¹);

R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

20 R^{13} es alcoxilo;

X es alquileno u -O-alquileno, en donde el alquileno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxi-alquilo, amino-alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -
25

OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰ y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

un segundo agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en un inhibidor de proteasa NS2 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de helicasa NS3 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de replicación NS4B del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de replicación NS5A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de polimerasa NS5B del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de entrada del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de α -glucosidasa, un inhibidor de caspasa, un inhibidor de ciclofilina, un inmunomodulador, un inhibidor de la senda metabólica, un interferón, y un análogo de nucleósido.

A través de toda esta solicitud, se hace referencia a diferentes modalidades en relación con los compuestos, las composiciones, y los métodos. Las diferentes modalidades descritas pretenden proporcionar una variedad de ejemplos ilustrativos, y no deben interpretarse como descripciones de especies alternativas. En lugar de eso, se debe observar que las descripciones de las diferentes modalidades proporcionadas en la presente, pueden ser de un alcance traslapado. Las modalidades discutidas en la presente son meramente ilustrativas y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Se debe entender que la terminología utilizada en la presente es para el propósito de describir las modalidades particulares solamente y no pretende limitar el alcance de la presente invención. En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a un número de términos que serán definidos para tener los siguientes significados.

El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo recta o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono significa un alquilo de cadena recta o ramificada que contiene cuando menos 1, y cuando mucho 6, átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo", como se utiliza en la presente, incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo normal, 1,1-dimetil-propilo, y hexilo normal.

Como se utiliza en la presente, el término "alquilenos" se refiere a un radical de hidrocarburo divalente de cadena recta o ramificada, que tiene de preferencia de uno a seis átomos de carbono, a menos que se especifique de otra manera. Los ejemplos de "alquilenos", como se utiliza en la presente, incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno normal, butileno normal, y similares.

El término "alcoxilo" se refiere a un radical de alquilo que contiene el número especificado de átomos de carbono unidos a través de un átomo de enlace de oxígeno. Por ejemplo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene cuando menos 1 y hasta 6 átomos de carbono unidos a través de un átomo de enlace de oxígeno. Los ejemplos de "alcoxilo", como se utiliza en la presente, incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, prop-1-oxilo, prop-2-oxilo, but-1-oxilo, but-2-oxilo, 2-metil-prop-1-oxilo, 2-metil-prop-2-oxilo, pentoxilo y hexiloxilo.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a un átomo de flúor (flúor, F), cloro (cloro, Cl), bromo (bromo, Br) o yodo (yodo, I).

Los términos "hidroxi" o "hidroxilo" se refieren a un radical o sustituyente de la fórmula OH.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo cíclico saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono del anillo (a menos que se especifique de

otra manera). Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "arilo" se refiere a una fracción aromática carbocíclica (tal como fenilo o naftilo) que contiene el número especificado de átomos de carbono, en particular de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de los radicales de arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluoreno, antraceno, fenantreno, tetrahidro-naftilo, indanilo, fenantridinilo, y similares. A menos que se indique de otra manera, el término "arilo" también incluye cada posible isómero de posición de un radical de hidrocarburo aromático, tal como en 1-naftilo, 2-naftilo, 5-tetrahidro-naftilo, 6-tetrahidro-naftilo, 1-fenantridinilo, 2-fenantridinilo, 3-fenantridinilo, 4-fenantridinilo, 7-fenantridinilo, 8-fenantridinilo, 9-fenantridinilo y 10-fenantridinilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo o fracción que comprende un radical monocíclico o bicíclico monovalente aromático, que contiene de 5 a 10 átomos del anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre. Este término también abarca los compuestos bicíclicos de arilo heterocíclico que contienen una fracción de anillo de arilo fusionada con una fracción de anillo de heterocicloalquilo, que contiene de 5 a 10 átomos del anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos ilustrativos de los heteroarilos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, benzo-furanilo, isobenzo-furilo, 2,3-dihidro-benzo-furilo, 1,3-benzo-dioxolilo, dihidro-benzo-dioxinilo, benzo-tienilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, dihidro-indolilo, bencimidazolilo, dihidro-bencimidazolilo, benzoxazolilo, dihidro-benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzo-isotiazolilo, dihidro-benzo-isotiazolilo,

indazolilo, imidazo-piridinilo, pirazolo-piridinilo, benzotriazolilo, triazolo-piridinilo, purinilo, quinolinilo, tetrahidro-quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidro-isoquinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, y pteridinilo. Todos los isómeros de los grupos heteroarilo anteriores están dentro del alcance de esta invención. Cada grupo heteroarilo se puede unir en cualquier átomo de carbono del anillo, o se puede unir a través de nitrógeno cuando el nitrógeno sea parte de un anillo de 5 miembros.

En términos generales, los grupos heteroarilo presentes en los compuestos de esta invención son grupos monocíclicos de heteroarilo de 5 miembros y/o de 6 miembros. Los grupos heteroarilo de 5 miembros seleccionados contienen un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre del anillo, y opcionalmente contienen 1, 2, o 3 átomos de nitrógeno adicionales del anillo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros seleccionados contienen 1, 2, o 3 heteroátomos de nitrógeno del anillo. Los ejemplos ilustrativos de los grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y triazinilo.

El término "heteroátomo" significa nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, tal como $N(O)\{N^+-O^-\}$ y azufre, tal como $S(O)$ y $S(O)_2$, y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico.

El término "heterociclilo" se refiere a un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros que está saturado, parcialmente saturado, o insaturado. Cada heterociclilo consiste en uno o más átomos de carbono, y uno o más átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre. El heterociclilo se puede unir en cualquier átomo de carbono o nitrógeno, en el entendido de que la unión dé como resultado la creación de una estructura estable. Cuando el heterociclilo

tiene sustituyentes, se entiende que los sustituyentes se pueden unir a cualquier átomo en el anillo, en el entendido de que resulte una estructura química estable. El heterociclilo preferido es imidazolilo.

La presente invención proporciona un método para el tratamiento del virus de hepatitis C (HCV), en un ser humano que lo necesite, el cual comprende administrar un compuesto de la fórmula (II) o (IIB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos: un inhibidor de proteasa NS2 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de helicasa NS3 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de replicación NS4B del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de replicación NS5A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de polimerasa NS5B del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de entrada del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno (IRES) del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP), un inhibidor de α -glucosidasa, un inhibidor de caspasa, un inhibidor de ciclofilina, un inmunomodulador, un inhibidor de la senda metabólica, un interferón, y un análogo de nucleósido, los cuales se administran en cantidades efectivas como se conoce en la materia.

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

Los ejemplos de los inhibidores del factor de replicación NS4B del virus

de hepatitis C (HCV) adecuados incluyen clemizol.

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

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

Los ejemplos de los inhibidores de entrada del virus de hepatitis C (HCV) adecuados incluyen PRO-206, ITX-5061, ITX4520, REP 9C, SP-30, y JTK-652.

Los ejemplos de los inhibidores de proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP) adecuados incluyen BMS-201038 y CP-346086.

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

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

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

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

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

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

Los ejemplos de los análogos de nucleósidos adecuados incluyen ribavirina (tal como Copegus®, Ravanex®, Rebetol®, RibaPak^{MR}, Ribasphere®, Vilona®, y Virazol®), taribavirina (también conocida como viramidina), e isatoribina (también conocida como ANA245), y sus pro-fármacos ANA971 y ANA975.

Los ejemplos adicionales incluyen, pero no se limitan a, ALS-2200, ALS-2158, PPI-383, PPI-393, PPI-461, PPI-668, y el oligonucleótido anti-sentido denominado como mir-122.

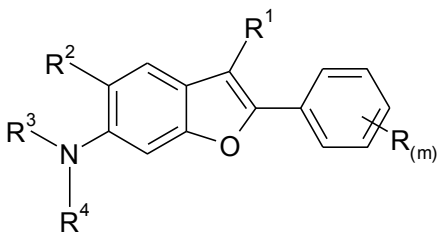
Cuando se utiliza un compuesto de la fórmula (II) o (IIB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un segundo agente terapéutico para Hepatitis, la dosis de cada compuesto puede ser diferente de aquella cuando se utiliza el compuesto solo. Las dosis apropiadas serán fácilmente apreciadas por los expertos en la materia. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención requerida para utilizarse en el tratamiento variará con la naturaleza de la condición que se esté tratando y con la edad y condición del paciente, y estará por último a la discreción del médico que atienda.

Los componentes individuales de estas combinaciones se pueden

administrar ya sea en secuencia o simultáneamente en composiciones farmacéuticas separadas o combinadas por cualquier vía conveniente. Cuando la administración es en secuencia, se puede administrar primero ya sea el compuesto de la fórmula (II) o (IIB), o bien el segundo agente terapéutico. Cuando la administración es simultánea, la combinación se puede administrar ya sea en la misma o bien en diferentes composiciones farmacéuticas.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula (II) o (IIB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo agente terapéutico como se describe anteriormente. Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles unos con otros, y con los otros componentes de la formulación. Cuando se formulan por separado, se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, de una manera adecuada como se conoce para estos compuestos en la materia.

La presente invención proporciona una composición, la cual comprende administrar un compuesto de la fórmula (II):



(II)

en donde:

R se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo, -CN, -CF₃, -O-arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, y -O-heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno;

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

R² es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de

carbono, $-\text{C}(\text{H})\text{F}_2$, $-\text{CF}_3$, u $-\text{OR}^6$;

R^3 es $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$;

R^4 es:

(a) heteroarilo sustituido con $\text{B}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $\text{XB}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $\text{OXB}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $\text{B}^-(\text{R}^8)(\text{R}^9)(\text{R}^{12})$, $\text{XB}(\text{R}^8)(\text{R}^9)(\text{R}^{12})$ o Het opcionalmente sustituido con hidroxilo o
 5 hidroxil-alquilo; y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-\text{C}(\text{H})\text{F}_2$, $-\text{CF}_3$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxil-alquilo, amino-alquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})$
 10 NHR^5 , $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^6$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclilo;

(b) arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido con $\text{B}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $\text{XB}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $\text{OXB}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $\text{B}^-(\text{R}^8)(\text{R}^9)(\text{R}^{12})$, $\text{XB}(\text{R}^8)(\text{R}^9)(\text{R}^{12})$ o Het opcionalmente sustituido con hidroxilo o hidroxil-alquilo; y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-\text{C}(\text{H})\text{F}_2$, $-\text{CF}_3$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxil-alquilo, amino-alquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^6$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclilo; o
 15

(c) Het opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-\text{C}(\text{H})\text{F}_2$, $-\text{CF}_3$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxil-alquilo, amino-alquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^6$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclilo;
 20

Het es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros o un sistema bicíclico de anillos heterocíclicos de 8 a 11 miembros, cualquier anillo del cual está ya sea saturado, parcialmente saturado o insaturado, el cual
 25

puede ser opcionalmente benzo-fusionado si es monocíclico, o el cual puede ser opcionalmente espiro-fusionado, y en donde cada Het consiste en uno o más átomos de carbono, y un átomo de boro y uno o más átomos de oxígeno; un átomo de boro, un átomo de oxígeno, y un átomo de nitrógeno; o un átomo
5 de boro y uno o más átomos de nitrógeno;

R^5 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, u $-OR^6$;

R^6 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R^7 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxil-alquilo, o amino-
10 alquilo;

R^8 , R^9 , y R^{12} son cada uno independientemente hidroxilo, alcoxilo, o amino-alquilo; o R^8 y R^9 o R^8 , R^9 , y R^{12} junto con el átomo de boro con el que están unidos, forman un anillo de 5 a 14 miembros, comprendiendo este anillo átomos de carbono, y opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser N u O; este anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxil-alquilo, amino-alquilo, amino, oxo, $C(O)OH$, $C(O)OXOR^{13}$, $C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $N(R^{10})(R^{11})$, y cicloalquilo de 3 a 6
15 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en hidroxilo, amino, halógeno, $C(O)OH$, $C(O)N(R^{10})(R^{11})$, y $N(R^{10})(R^{11})$;

R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 6
20 átomos de carbono;

R^{13} es alcoxilo;

X es alquilenos u $-O$ -alquilenos, en donde el alquilenos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono,
25

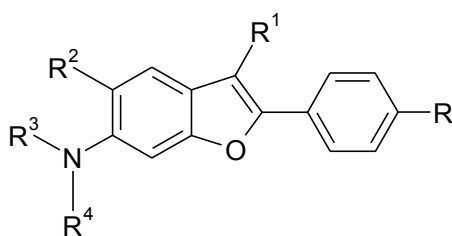
-C(H)F₂, -CF₃, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxi-alquilo, amino-alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰ y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

m es 1, 2, o 3;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

un segundo agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en un inhibidor de proteasa NS2 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de helicasa NS3 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de
10 replicación NS4B del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de replicación NS5A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de polimerasa NS5B del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de entrada del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de α-glucosidasa, un inhibidor de caspasa, un inhibidor de ciclofilina, un inmunomodulador, un inhibidor de la senda metabólica, un interferón, y un análogo de nucleósido.

La presente invención proporciona además una composición, la cual
15 comprende un compuesto de la fórmula (IIB):



20

(IIB)

en donde:

R es F o Cl;

R¹ es -C(O)NHR⁵;

25 R² es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R³ es -S(O)₂R⁷;

R⁴ es:

(a) heteroarilo sustituido con B(R⁸)(R⁹) o XB(R⁸)(R⁹), y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxil-alquilo, amino-alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclilo;

(b) arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido con B(R⁸)(R⁹) o XB(R⁸)(R⁹), y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxil-alquilo, amino-alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclilo; o

(c) Het opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxil-alquilo, amino-alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclilo;

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

de boro y uno o más átomos de nitrógeno;

R^5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^6 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

5 R^7 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxil-alquilo, o amino-alquilo;

R^8 y R^9 son cada uno independientemente hidroxilo, alcoxilo, o amino-alquilo; o R^8 y R^9 junto con el átomo de boro con el que están unidos, forman un anillo de 5 a 14 miembros, comprendiendo este anillo átomos de carbono, y opcionalmente uno o más heteroátomos, los cuales pueden ser N u O; el anillo
10 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxil-alquilo, amino-alquilo, amino, oxo, $C(O)OH$, $C(O)OXOR^{13}$, $C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $N(R^{10})(R^{11})$, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en hidroxilo, amino, halógeno, $C(O)OH$, $C(O)N(R^{10})(R^{11})$, y $N(R^{10})(R^{11})$;

R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

15 R^{13} es alcoxilo;

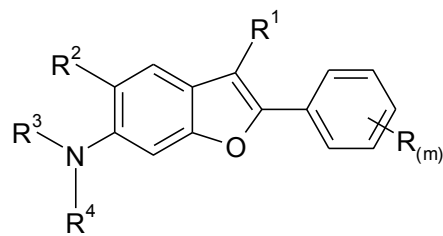
X es alquilenos u -O-alquilenos, en donde el alquilenos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxil-alquilo,
20 amino-alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰ y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

un segundo agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que
25 consiste en un inhibidor de proteasa NS2 del virus de hepatitis C (HCV), un

inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de
 helicasa NS3 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de
 replicación NS4B del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de
 replicación NS5A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de polimerasa
 5 NS5B del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de entrada del virus de
 hepatitis C (HCV), un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno del virus
 de hepatitis C (HCV), un inhibidor de proteína microsomal de transferencia de
 triglicéridos, un inhibidor de α -glucosidasa, un inhibidor de caspasa, un inhibidor
 de ciclofilina, un inmunomodulador, un inhibidor de la senda metabólica, un
 10 interferón, y un análogo de nucleósido.

La presente invención proporciona además una composición
 farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula (II):



(II)

en donde:

15 R se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en
 halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo, -CN, -CF₃, -O-arilo de
 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, y -O-
 heteroarilo opcionalmente sustituido por halógeno;

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

20 R² es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de
 carbono, -C(H)F₂, -CF₃, u -OR⁶;

R³ es -S(O)₂R⁷ o -C(O)R⁷;

R⁴ es:

25 (a) heteroarilo sustituido con B(R⁸)(R⁹), XB(R⁸)(R⁹), OXB (R⁸)(R⁹), B⁻
 (R⁸)(R⁹)(R¹²), XB(R⁸)(R⁹)(R¹²) o Het opcionalmente sustituido con hidroxilo o

hidroxi-alquilo; y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-C(H)F_2$, $-CF_3$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxi-alquilo, amino-alquilo, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NHR^5$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NH_2$, $-CN$, $-OCF_3$, $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NHC(O)R^{10}$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclilo;

(b) arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido con $B(R^8)(R^9)$, $XB(R^8)(R^9)$, $OXB(R^8)(R^9)$, $B^-(R^8)(R^9)(R^{12})$, $XB(R^8)(R^9)(R^{12})$ o Het opcionalmente sustituido con hidroxilo o hidroxi-alquilo; y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-C(H)F_2$, $-CF_3$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxi-alquilo, amino-alquilo, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NHR^5$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NH_2$, $-CN$, $-OCF_3$, $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NHC(O)R^{10}$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclilo; o

(c) Het opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-C(H)F_2$, $-CF_3$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxi-alquilo, amino-alquilo, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NHR^5$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NH_2$, $-CN$, $-OCF_3$, $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NHC(O)R^{10}$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclilo;

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

R^5 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, u $-OR^6$;

R^6 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R^7 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxil-alquilo, o amino-
5 alquilo;

R^8 , R^9 , y R^{12} son cada uno independientemente hidroxilo, alcoxilo, o amino-alquilo; o R^8 y R^9 o R^8 , R^9 , y R^{12} junto con el átomo de boro con el que están unidos, forman un anillo de 5 a 14 miembros, comprendiendo este anillo átomos de carbono, y opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser
10 N u O; este anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxil-alquilo, amino-alquilo, amino, oxo, $C(O)OH$, $C(O)OXOR^{13}$, $C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $N(R^{10})(R^{11})$, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en hidroxilo, amino, halógeno, $C(O)OH$, $C(O)N(R^{10})(R^{11})$, y $N(R^{10})(R^{11})$;

R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 6
15 átomos de carbono;

R^{13} es alcoxilo;

X es alquileno u $-O$ -alquileno, en donde el alquileno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono,
20 $-C(H)F_2$, $-CF_3$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxil-alquilo, amino-alquilo, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NHR^5$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NH_2$, $-CN$, $-OCF_3$, $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NHC(O)R^{10}$ y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

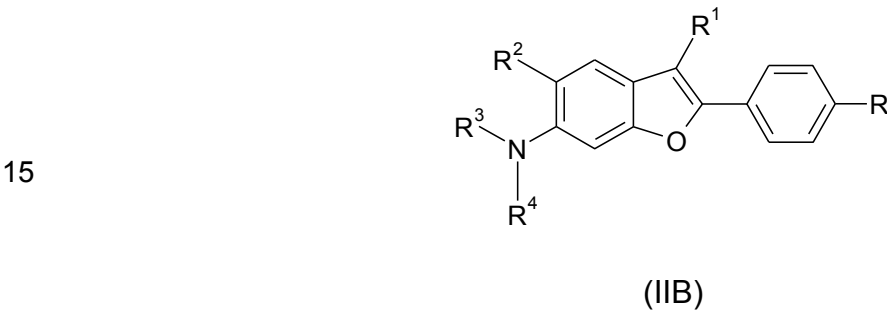
m es 1, 2, o 3;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

un segundo agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que
consiste en un inhibidor de proteasa NS2 del virus de hepatitis C (HCV), un
inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de
helicasa NS3 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de
5 replicación NS4B del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de
replicación NS5A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de polimerasa
NS5B del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de entrada del virus de
hepatitis C (HCV), un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno del virus
de hepatitis C (HCV), un inhibidor de proteína microsomal de transferencia de
10 triglicéridos, un inhibidor de α -glucosidasa, un inhibidor de caspasa, un inhibidor
de ciclofilina, un inmunomodulador, un inhibidor de la senda metabólica, un
interferón, y un análogo de nucleósido, o una sal farmacéuticamente aceptable
del mismo;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además una composición
farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula (IIB):



en donde:

R es F o Cl;

20 R¹ es -C(O)NHR⁵;

R² es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R³ es -S(O)₂R⁷;

R⁴ es:

25 (a) heteroarilo sustituido con B(R⁸)(R⁹) o XB(R⁸)(R⁹), y opcionalmente
sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a

partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxi-alquilo, amino-alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclilo;

(b) arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido con B(R⁸)(R⁹) o XB(R⁸)(R⁹), y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxi-alquilo, amino-alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclilo; o

(c) Het opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxi-alquilo, amino-alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y heterociclilo;

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

R⁵ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R⁶ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos

de carbono;

R^7 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxil-alquilo, o amino-alquilo;

R^8 y R^9 son cada uno independientemente hidroxilo, alcoxilo, o amino-alquilo; o R^8 y R^9 junto con el átomo de boro con el que están unidos, forman un anillo de 5 a 14 miembros, comprendiendo este anillo átomos de carbono, y opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser N u O; este anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxil-alquilo, amino-alquilo, amino, oxo, $C(O)OH$, $C(O)OXOR^{13}$, $C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $N(R^{10})(R^{11})$, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en hidroxilo, amino, halógeno, $C(O)OH$, $C(O)N(R^{10})(R^{11})$, y $N(R^{10})(R^{11})$;

R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{13} es alcoxilo;

X es alquilenil u -O-alquilenil, en donde el alquilenil está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-C(H)F_2$, $-CF_3$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxil-alquilo, amino-alquilo, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NHR^5$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NH_2$, $-CN$, $-OCF_3$, $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NHC(O)R^{10}$ y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

un segundo agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en un inhibidor de proteasa NS2 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de helicasa NS3 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de

replicación NS4B del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de replicación NS5A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de polimerasa NS5B del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de entrada del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de α -glucosidasa, un inhibidor de caspasa, un inhibidor de ciclofilina, un inmunomodulador, un inhibidor de la senda metabólica, un interferón, y un análogo de nucleósido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) como se describe anteriormente, en donde R es uno o dos halógenos.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) como se describe anteriormente, en donde R^1 es $-C(O)NHR^5$.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) como se describe anteriormente, en donde R^2 es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) como se describe anteriormente, en donde R^3 es $-S(O)_2R^7$, en donde R^7 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) como se describe anteriormente, en donde R^4 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido con $B(R^8)(R^9)$, en donde R^8 y R^9 son ambos hidroxilo, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-C(H)F_2$ y $-CF_3$.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) como se describe anteriormente, en donde R^4 es heteroarilo sustituido con $B(R^8)(R^9)$,

en donde R^8 y R^9 son ambos hidroxilo, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{H})\text{F}_2$ y $-\text{CF}_3$.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) como se describe anteriormente, en donde R^5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) como se describe anteriormente, en donde R^6 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) como se describe anteriormente, en donde R^7 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) como se describe anteriormente, en donde m es 1.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) como se describe anteriormente, en donde X es alquilenos.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II), en donde R es halógeno; m es 1; R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$, en donde R^5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R^2 es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; R^3 es $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, en donde R^7 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y R^4 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido con $\text{B}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ o $\text{X}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, en donde R^8 y R^9 son ambos hidroxilo; y en donde el arilo de 6 a 10 átomos de carbono está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{H})\text{F}_2$ y $-\text{CF}_3$.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II), en donde R es halógeno; m es 1; R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$, en donde R^5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R^2 es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; R^3 es $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, en donde R^7 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y R^4 es heteroarilo sustituido con $\text{B}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ o $\text{X}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, en donde R^8 y R^9 son ambos hidroxilo, y en donde heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, -CN, -C(H)F₂ y -CF₃.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II), en donde R es halógeno; m es 1; R¹ es -C(O)NHR⁵, en donde R⁵ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R² es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; R³ es -S(O)₂R⁷, en donde R⁷ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y R⁴ es Het sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, CN, y oxo.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II), en donde R es halógeno; m es 1; R¹ es -C(O)NHR⁵, en donde R⁵ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R² es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; R³ es -S(O)₂R⁷, en donde R⁷ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y R⁴ es Het sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y -CN.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (IIB) como se describe anteriormente, en donde R⁴ es Het opcionalmente sustituido uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, -C(H)F₂, -CF₃, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxil-alquilo y amino-alquilo,

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (IIB) como se describe anteriormente, en donde R⁶ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (IIB) como se describe anteriormente, en donde R⁷ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (IIB) como se describe anteriormente, en donde R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidroxilo.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (IIB) como se describe anteriormente, en donde X es alquileo.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II) o (IIB), en donde R⁸ y R⁹ junto con el átomo de boro con el que están unidos, forman un anillo de 5 a 8 miembros; comprendiendo este anillo átomos de carbono, y uno o más átomos de oxígeno. Estos anillos de 5 a 8 miembros incluyen aquéllos formados a partir de pinanodiol, pinacol, perfluoro-pinacol, etilenglicol, dietilenglicol, catecol, 1,2,-ciclohexanodiol, 1,3-propanodiol, 2,3,-butanodiol, 1,2,-butanodiol, 1,4-butanodiol, glicerol, y dietanolamina.

La presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula (II) seleccionado a partir del grupo que consiste en:

ácido (2-cloro-4-(n-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzo-furan-6-il)-metil-sulfonamido)-fenil)-borónico;

ácido (2-cloro-4-(n-(2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-3-(metil-carbamoil)-benzo-furan-6-il)-metil-sulfonamido)-fenil)-borónico;

ácido 4-(n-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzo-furan-6-il)-metil-sulfonamido)-fenil-borónico;

ácido 3-(n-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzo-furan-6-il)-metil-sulfonamido)-fenil-borónico;

ácido 4-(n-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzo-furan-6-il)-metil-sulfonamido)-2-fluoro-fenil-borónico;

ácido 4-(n-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzo-furan-6-il)-metil-sulfonamido)-3-fluoro-fenil-borónico;

ácido 4-(n-(2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-3-(metil-carbamoil)-benzo-furan-6-il)-metil-sulfonamido)-2-fluoro-fenil-borónico;

ácido 6-(n-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzo-furan-6-il)-metil-sulfonamido)-piridin-3-il-borónico;

ácido (4-(n-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzo-

- furan-6-il)-metil-sulfonamido)-2-(difluoro-metil)-fenil)-borónico;
- ácido (4-(n-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzo-furan-6-il)-metil-sulfonamido)-2-(trifluoro-metil)-fenil)-borónico;
- ácido (4-(n-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzo-furan-6-il)-metil-sulfonamido)-2,6-difluoro-fenil)-borónico;
- ácido (2-ciano-4-(n-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzo-furan-6-il)-metil-sulfonamido)-fenil)-borónico
- ácido 6-(n-(4-borono-3-cloro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-benzo-furan-3-carboxílico;
- ácido (4-(n-(3-carbamoil-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-benzo-furan-6-il)-metil-sulfonamido)-2-cloro-fenil)-borónico;
- 6-(n-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo-[c]-[1,2]-oxaborol-5-il)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-n-metil-benzo-furan-3-carboxamida;
- ácido (4-(n-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzo-furan-6-il)-metil-sulfonamido)-2-(metil-sulfonil)-fenil)-borónico;
- 1-(2-cloro-4-(n-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzo-furan-6-il)-metil-sulfonamido)-fenil)-4-metil-2,6,7-trioxa-1-borabíciclo-[2.2.2]-octan-1-iuro;
- ácido ((4-(n-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzo-furan-6-il)-metil-sulfonamido)-fenoxi)-metil)-borónico;
- ácido ((2-cloro-4-(n-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzo-furan-6-il)-metil-sulfonamido)-fenoxi)-metil)-borónico;
- 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-(n-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo-[c]-[1,2]-oxaborol-5-il)-metil-sulfonamido)-n-metil-benzo-furan-3-carboxamida;
- ácido (4-(n-(2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-3-(metil-carbamoil)-benzo-furan-6-il)-metil-sulfonamido)-2-ciano-fenil)-borónico;
- 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-n-metil-6-(n-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-benzo-furan-3-carboxamida;

ácido (2-cloro-4-(n-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzo-furan-6-il)-metil-sulfonamido)-fenetil)-borónico;

5-ciclopropil-6-(n-(7-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo-[c]-[1,2]-oxaborol-5-il)-metil-sulfonamido)-2-(4-fluoro-fenil)-n-metil-benzo-furan-3-carboxamida;

5 6-(n-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-4-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-n-metil-benzo-furan-3-carboxamida;

ácido (3-(n-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzo-furan-6-il)-metil-sulfonamido)-fenetil)-borónico;

10 6-(n-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-5-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-n-metil-benzo-furan-3-carboxamida;

6-(n-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-5-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-n-metil-benzo-furan-3-carboxamida, enantiómero 1;

6-(n-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-5-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-n-metil-benzo-furan-3-carboxamida, enantiómero 2;

5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-(n-(1-hidroxi-3,4-dihidro-1h-benzo-[c]-[1,2]-oxaborinin-6-il)-metil-sulfonamido)-n-metil-benzo-furan-3-carboxamida;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ciertos compuestos de la fórmula (II) o (IIB) también pueden existir en
15 formas estereoisoméricas (por ejemplo, pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diaestereómeros), y las mezclas de los mismos, se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La invención también se extiende hasta los isómeros conformacionales de los compuestos de la fórmula (II) o (IIB), y a cualesquiera
20 isómeros geométricos (*cis* y/o *trans*) de estos compuestos.

Se entiende que compuestos de las fórmulas (II) o (IIB) pueden existir en formas tautoméricas diferentes de aquélla mostrada en la fórmula, y éstas también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

25 También se apreciará que los compuestos de la invención que existan

como polimorfos, y mezclas de los mismos, están dentro del alcance de la presente invención.

La presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula (II) o (IIB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como se utiliza en la presente, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto objeto, y exhiben efectos toxicológicos indeseados mínimos. Para una reseña sobre las sales adecuadas, véase Berge y colaboradores, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye tanto las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables como las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables.

En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (II) o (IIB) pueden contener un grupo funcional ácido y, por consiguiente, pueden ser capaces de formar las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables mediante el tratamiento con una base adecuada. Las sales de base farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de amonio (por ejemplo, amonio o tetra-alquil-amonio), las sales de metales, por ejemplo, las sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos (tales como hidróxidos, sodio, potasio, calcio o magnesio), aminas orgánicas (tales como tris [también conocida como trometamina o tris-(hidroxi-metil)-amino-metano], etanol-amina, dietil-amina, trietanol-amina, colina, isopropil-amina, dicitclohexil-amina o N-metil-D-glucamina), aminoácidos catiónicos (tales como arginina, lisina o histidina), o bases para sales insolubles (tales como procaína o benzatina).

En ciertas modalidades, los compuestos de acuerdo con la fórmula (II) o (IIB) pueden contener un grupo funcional básico y, por consiguiente, pueden ser capaces de formar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables mediante el tratamiento con un ácido adecuado. Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable se puede formar mediante la reacción de un

compuesto de la fórmula (II) o (IIB) con un ácido inorgánico fuerte adecuado (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico o perclórico), o con un ácido orgánico fuerte adecuado, por ejemplo, ácidos sulfónicos [tales como ácido p-toluen-sulfónico, bencen-sulfónico, metan-sulfónico, etan-sulfónico, 2-hidroxi-etan-sulfónico, naftalen-sulfónico (por ejemplo, ácido 2-naftalen-sulfónico)], ácidos carboxílicos (tales como ácido acético, propiónico, fumárico, maleico, benzoico, salicílico o succínico), aminoácidos aniónicos (tales como ácido glutámico o aspártico), hidroxí-ácidos (tales como ácido cítrico, láctico, tartárico o glicólico), ácidos grasos (tales como ácido caproico, caprílico, decanoico, oleico o esteárico), o ácidos para sales insolubles (tales como ácido pamoico o resínico [por ejemplo, sulfonato de poliestireno]), opcionalmente en un solvente adecuado, tal como un solvente orgánico, para dar la sal, la cual usualmente se aísla, por ejemplo, mediante cristalización y filtración. En una modalidad, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (II) o (IIB) es una sal de un ácido fuerte, por ejemplo, una sal de bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, perclorato, fosfato de ácido p-toluen-sulfónico, bencen-sulfónico o metan-sulfónico.

Será apreciado por los expertos en la materia que los ácidos borónicos orgánicos y/o sus ésteres de boronato orgánicos pueden formar sales de adición de complejo "ato", tales como sales de adición de complejo de borato orgánico, en la presencia de reactivos formadores de complejos nucleofílicos adecuados. Los reactivos formadores de complejos nucleofílicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o fluoruro. Los ejemplos de las sales de adición de complejos de borato orgánicos y los métodos para su preparación serán fácilmente evidentes. Por ejemplo, una sal de adición de complejo de borato orgánico adecuada es un sal de de tri-hidroxi-

borato orgánico de metal alcalino, tal como una sal de tri-hidroxi-borato orgánico de sodio. A manera de ilustración, las sales de adición de complejo de tri-hidroxi-aril-borato de sodio y de trihidroxi-alquil-borato de sodio y los métodos para su preparación, se describen en Cammidge, A. N. y colaboradores, Org. Lett. 2006, 8, 4071-4074. Las sales de adición de complejo "ato" farmacéuticamente aceptables, como se describen en la presente, también se consideran dentro del alcance de esta invención.

La presente invención proporciona las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de las fórmulas (II) o (IIB) incluyendo las sales de ácidos, por ejemplo, las sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetra-alquil-amonio y tris-(trometamina – tris-(hidroxi-metil)-amino-metano), y similares, o las sales mono- o di-básicas con el ácido apropiado, por ejemplo, con los ácidos carboxílicos orgánicos, tales como los ácidos acético, láctico, tartárico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; con los ácidos sulfónicos orgánicos, tales como los ácidos metan-sulfónico, etan-sulfónico, bencen-sulfónico y p-toluen-sulfónico, y con los ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico, y similares.

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

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

Los expertos en el campo de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con los solventes en donde se

hacen reaccionar o a partir de los cuales se precipitan o se cristalizan. Estos complejos son conocidos como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los solvatos de los compuestos de las fórmulas (II) o (IIB), y los solvatos de las sales de los compuestos de las fórmulas (II) o (IIB), se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Será apreciado por los expertos en la materia que ciertos derivados protegidos de los compuestos de las fórmulas (II) o (IIB), los cuales se pueden hacer antes de una etapa final de desprotección, pueden no poseer actividad farmacológica como tales, pero, en ciertas instancias, se pueden administrar oralmente o parenteralmente, y posteriormente se pueden metabolizar en el cuerpo, para formar los compuestos definidos en el primer aspecto, los cuales son farmacológicamente activos. Estos derivados, por consiguiente, se pueden describir como "pro-fármacos". Todos los derivados protegidos y pro-fármacos de los compuestos definidos en el primer aspecto se incluyen dentro del alcance de la invención. Los ejemplos de los pro-fármacos adecuados para los compuestos de la presente invención, se describen en *Drugs of Today*, Volumen 19, Número 9, 1983, páginas 499 - 538 y en *Topics in Chemistry*, Capítulo 31, páginas 306 - 316 y en "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Capítulo 1 (las divulgaciones en cuyos documentos se incorporan a la presente como referencia). Además, será apreciado por los expertos en la materia, que ciertas fracciones, conocidas por los expertos en este campo como "pro-fracciones", por ejemplo, como es descrito por H. Bundgaard en "Design of Prodrugs" (la divulgación en cuyo documento se incorpora a la presente como referencia), se pueden colocar en las funcionalidades apropiadas cuando estén presentes tales funcionalidades dentro de los compuestos de las fórmulas (II) o (IIB). Los pro-fármacos adecuados para los compuestos de la invención incluyen: ésteres, ésteres de carbonato, hemi-ésteres, ésteres de fosfato, ésteres de nitro, ésteres de sulfato,

sulfóxidos, amidas, carbamatos, compuestos azoicos, fosfamidas, glicósidos, éteres, acetales, cetales, ésteres borónicos y anhídridos de ácido borónico.

Se ha encontrado que los compuestos de las fórmulas (II) o (IIB) exhiben actividad antiviral, específicamente una actividad inhibidora del virus de hepatitis C (HCV), y, por consiguiente, pueden ser útiles en el tratamiento o en la prevención de infecciones virales, tales como infecciones por el virus de hepatitis C (HCV), o enfermedades asociadas con estas infecciones, en particular cuando se administran en combinación con uno o más agentes terapéuticos alternativos. Se han llevado a cabo estudios *in vitro* que demuestran la utilidad de los compuestos descritos en la presente como agentes antivirales cuando se administran en combinación con un segundo agente terapéutico.

La presente invención proporciona un método para el tratamiento y/o la prevención de infecciones virales, tales como infecciones por el virus de hepatitis C (HCV), o enfermedades asociadas con estas infecciones, cuyo método comprende administrar a un sujeto, por ejemplo, a un ser humano, que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas (II) o (IIB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en un inhibidor de proteasa NS2 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de helicasa NS3 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de replicación NS4B del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de replicación NS5A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de polimerasa NS5B del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de entrada del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de α -glucosidasa, un inhibidor de caspasa, un inhibidor de ciclofilina, un inmuno-

modulador, un inhibidor de la senda metabólica, un interferón, y un análogo de nucleósido. Otra modalidad de la presente invención proporciona el método anterior que además comprende administrar un tercer agente terapéutico independientemente seleccionado a partir del grupo que consiste en un

5 inhibidor de proteasa NS2 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de helicasa NS3 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de replicación NS4B del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de replicación NS5A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de polimerasa NS5B del virus de hepatitis C

10 (HCV), un inhibidor de entrada del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de α -glucosidasa, un inhibidor de caspasa, un inhibidor de ciclofilina, un inmunomodulador, un inhibidor de la senda metabólica, un interferón, y un análogo de nucleósido. Otra modalidad de la presente invención proporciona el método anterior que además comprende administrar un cuarto agente terapéutico independientemente seleccionado a partir del grupo que consiste en

15 un inhibidor de proteasa NS2 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de helicasa NS3 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de replicación NS4B del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de replicación NS5A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de polimerasa NS5B del virus de hepatitis C

20 (HCV), un inhibidor de entrada del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de α -glucosidasa, un inhibidor de caspasa, un inhibidor de ciclofilina, un inmunomodulador, un inhibidor de la senda metabólica, un interferón, y un análogo de nucleósido. Otra modalidad de la presente invención proporciona el

25

método anterior que además comprende administrar un quinto agente terapéutico independientemente seleccionado a partir del grupo que consiste en un inhibidor de proteasa NS2 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de helicasa NS3
5 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de replicación NS4B del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de replicación NS5A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de polimerasa NS5B del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de entrada del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor
10 de proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de α -glucosidasa, un inhibidor de caspasa, un inhibidor de ciclofilina, un inmunomodulador, un inhibidor de la senda metabólica, un interferón, y un análogo de nucleósido.

Una modalidad de la presente invención proporciona un método para el tratamiento del virus de hepatitis C (HCV) en un ser humano que lo necesite, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas (II) o (IIB), y un interferón. Otra modalidad de la presente invención proporciona un método para el tratamiento del virus de
15 hepatitis C (HCV) en un ser humano que lo necesite, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas (II) o (IIB), un interferón, y un análogo de nucleósido. Otra modalidad de la presente invención proporciona un método para el tratamiento del virus de
20 hepatitis C (HCV) en un ser humano que lo necesite, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas (II) o (IIB), y un inhibidor de la senda metabólica. Otra modalidad de la presente invención proporciona un método para el tratamiento del virus de
25 hepatitis C (HCV) en un ser humano que lo necesite, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las

fórmulas (II) o (IIB), un inhibidor de la senda metabólica, un interferón, y un análogo de nucleósido. Otra modalidad de la presente invención proporciona un método para el tratamiento del virus de hepatitis C (HCV) en un ser humano que lo necesite, el cual comprende administrar una cantidad terapéutica-mente efectiva de un compuesto de las fórmulas (II) o (IIB), y un inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de hepatitis C (HCV). Otra modalidad de la presente invención proporciona un método para el tratamiento del virus de hepatitis C (HCV) en un ser humano que lo necesite, el cual comprende administrar una cantidad terapéutica-mente efectiva de un compuesto de las fórmulas (II) o (IIB), y un inhibidor del factor de replicación NS5A del virus de hepatitis C (HCV). Otra modalidad de la presente invención proporciona un método para el tratamiento del virus de hepatitis C (HCV) en un ser humano que lo necesite, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas (II) o (IIB), un inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de hepatitis C (HCV), y un inhibidor del factor de replicación NS5A del virus de hepatitis C (HCV). Otra modalidad de la presente invención proporciona un método para el tratamiento del virus de hepatitis C (HCV) en un ser humano que lo necesite, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas (II) o (IIB), un inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de hepatitis C (HCV), un interferón, y un análogo de nucleósido. Otra modalidad de la presente invención proporciona un método para el tratamiento del virus de hepatitis C (HCV) en un ser humano que lo necesite, el cual comprende administrar una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), un inhibidor del factor de replicación NS5A del virus de hepatitis C (HCV), un interferón, y un análogo de nucleósido. Otra modalidad de la presente invención proporciona un método para el tratamiento del virus de hepatitis C (HCV) en un ser humano
5 que lo necesite, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas (II) o (IIB), un inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de replicación NS5A del virus de hepatitis C (HCV), un interferón, y un análogo de nucleósido.

En una modalidad específica de la presente invención, el interferón se
10 selecciona a partir del grupo que consiste en interferón alfa-2a, peginterferón alfa-2a, interferón alfa-2b, peginterferón alfa-2b, un análogo de interferón alfa-2b, interferón alfa-2b XL, interferón alfacon-1, interferón alfa-n1, interferón omega, interferón-HDV, peginterferón beta, peginterferón lambda, e interferón-alfa5. En otra modalidad específica de la presente invención, el interferón se selecciona a partir del grupo que consiste en interferón alfa-2a, peginterferón alfa-2a, interferón alfa-2b, peginterferón alfa-2b, un análogo de interferón alfa-2b, interferón alfacon-1, e interferón alfa n1.

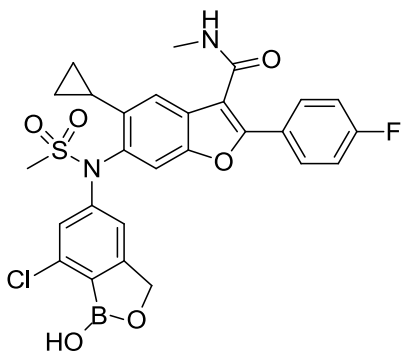
En otra modalidad específica de la presente invención, el inhibidor de la
15 senda metabólica es ritonavir. En otra modalidad específica de la presente invención, el inhibidor de la senda metabólica es ritonavir, el cual se administra en una dosis diaria de 100 miligramos. En otra modalidad específica de la presente invención, el inhibidor de la senda metabólica es ritonavir, el cual se administra en una dosis diaria de 200 miligramos.

20 En otra modalidad específica de la presente invención, el análogo de nucleósido es ribavirina. En otra modalidad específica de la presente invención, el análogo de nucleósido es ribavirina, la cual se administra en una dosis diaria de 800 miligramos. En otra modalidad específica de la presente invención, el
25 análogo de nucleósido es ribavirina, la cual se administra en una dosis diaria de

1,000 miligramos. En otra modalidad específica de la presente invención, el análogo de nucleósido es ribavirina, la cual se administra en una dosis diaria de 1,200 miligramos.

En otra modalidad específica de la presente invención, el inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de hepatitis C (HCV) se selecciona a partir del grupo que consiste en boceprevir, telaprevir, simeprevir, danoprevir, narlaprevir, vaniprevir, y asunaprevir. En otra modalidad específica de la presente invención, el inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de hepatitis C (HCV) se selecciona a partir del grupo que consiste en boceprevir y telaprevir.

En otra modalidad específica de la presente invención, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto que tiene la siguiente estructura:



como fibrosis hepática, cirrosis, y carcinoma hepatocelular.

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

Los compuestos de las fórmulas (II) o (IIB) se pueden hacer mediante los procesos descritos en la presente o mediante cualquier método conocido por los expertos en este campo.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de las fórmulas (II) o (IIB) (posteriormente en la presente, el compuesto A), y un segundo agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en un inhibidor de proteasa NS2 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de helicasa NS3 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de replicación NS4B del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de replicación NS5A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de polimerasa NS5B del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de entrada del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de α -glucosidasa, un inhibidor de caspasa, un inhibidor de ciclofilina, un inmuno-modulador, un inhibidor de la senda metabólica, un interferón, y un análogo de nucleósido (posteriormente en la presente, el compuesto B), y uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéutica-mente aceptables. Opcionalmente, estas composiciones farmacéuticas pueden comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste

en un inhibidor de proteasa NS2 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de helicasa NS3 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de replicación NS4B del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del factor de replicación NS5A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de polimerasa NS5B del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de entrada del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de α -glucosidasa, un inhibidor de caspasa, un inhibidor de ciclofilina, un inmunomodulador, un inhibidor de la senda metabólica, un interferón, y un análogo de nucleósido (posteriormente en la presente, el compuesto C, el compuesto D, etc.). Los vehículos, diluyentes, o excipientes deben ser aceptables en el sentido de que sean compatibles con los otros ingredientes de la formulación, capaces de crear una formulación farmacéutica, y no perjudiciales para el receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la invención, también se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica, la cual comprende mezclar un Compuesto A y el compuesto B, con uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. Estos elementos de las composiciones farmacéuticas utilizadas, se pueden presentar en combinaciones farmacéuticas separadas, o se pueden formular juntos en una composición farmacéutica. De conformidad con lo anterior, la invención proporciona además una combinación de composiciones farmacéuticas uno de los cuales incluye el Compuesto A y uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables y una composición farmacéutica que contiene el Compuesto B y uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. Opcionalmente, la combinación de composiciones farmacéuticas puede comprender además una o más composiciones farmacéuticas adicionales, una de los cuales incluya el

Compuesto C y uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otra de las cuales incluya el compuesto D y uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosificación unitaria que contengan una cantidad previamente determinada del ingrediente activo por dosis unitaria. Como es conocido por los expertos en este campo, la cantidad de ingrediente activo por dosis dependerá de la condición que se esté tratando, de la vía de administración, y de la edad, peso y condición
10 del paciente. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o sub-dosis diaria, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Adicionalmente, estas composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

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

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración oral se pueden presentar como unidades separadas, tales como cápsulas o tabletas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o
25 no acuosos; espumas o cremas comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en

agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por ejemplo, para su administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo oral inerte no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado, y mezclando con un vehículo farmacéutico similarmente triturado, tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede haber un agente saborizante, conservador, dispersante y colorante presente.

Las cápsulas se hacen mediante la preparación de una mezcla en polvo como se describe anteriormente, y llenar las cubiertas de gelatina formadas. A la mezcla en polvo se le pueden agregar derrapantes y lubricantes, tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, o polietilenglicol sólido, antes de la operación de llenado. También se puede agregar un agente desintegrante o solubilizante, tal como agar-agar, carbonato de calcio, o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiera la cápsula.

Las tabletas se formulan, por ejemplo, mediante la preparación de una mezcla en polvo, la granulación o la separación en trozos, la adición de un lubricante y desintegrante, y la compresión en tabletas. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metil-celulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y similares. Una mezcla en polvo se prepara mediante la mezcla del compuesto, adecuadamente triturado, con un diluyente o base como se describe anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante, tal como carboxi-metil-celulosa, un alginato, gelatina, o polivinil-pirrolidona, una solución retardante, tal como parafina, un acelerador de resorción, tal como una

sal cuaternaria, y/o un agente de absorción, tal como bentonita, caolín, o difosfato de calcio. Los ingredientes opcionales incluyen otros aglutinantes, tales como almidón, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, polietilenglicol, ceras y similares. La mezcla en polvo se puede granular en húmedo con un aglutinante, tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y se puede forzar a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede pasar a través de la máquina formadora de tabletas, y el resultado es el de trozos imperfectamente formados quebrados en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para prevenir la adhesión a los troqueles formadores de tabletas por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime entonces en tabletas. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con un vehículo inerte de flujo libre, y se comprimen en tabletas directamente sin pasar a través de los pasos de granulación o formación de trozos. Se puede proporcionar un recubrimiento protector transparente u opaco consistente en una capa selladora de shellac, un recubrimiento de azúcar o de un material polimérico, y un recubrimiento pulido de cera. Se pueden agregar materiales de tinte a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

Se pueden preparar fluidos orales, tales como solución, jarabes y elixires en una forma unitaria de dosificación, de tal manera que una cantidad dada contenga una cantidad previamente determinada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar mediante la disolución del compuesto en una solución acuosa adecuadamente saborizada, mientras que los elixires se preparan a través del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular mediante la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También se

pueden agregar solubilizantes y emulsionantes, tales como los alcoholes isoestearílicos etoxilados y los éteres de sorbitol de polioxietileno, conservadores, aditivos de sabor, tales como aceite de hierbabuena o edulcorantes naturales, o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

5 Cuando sea apropiado, las composiciones para su administración oral se pueden microencapsular. La composición también se puede preparar para prolongar o sostener la liberación, como, por ejemplo, mediante un material en partículas de recubrimiento o de empotramiento en polímeros, cera, o similares.

10 Los agentes para usarse de acuerdo con la presente invención también se pueden administrar en la forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearil-amina, o fosfatidil-colinas.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración transdérmica se pueden presentar como parches separados pretendidos para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede suministrar
15 a partir del parche mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración tópica se pueden formular como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, aspersiones, aerosoles, o aceites.

20 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración parenteral incluyen soluciones estériles para inyección acuosas y no acuosas, las cuales pueden contener anti-oxidantes, reguladores del pH, bacteriostáticos y solutos que hagan a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, las cuales pueden
25

incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, en ampolletas selladas y en frascos, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada), requiriendo solamente de la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de usarse. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos, y tabletas.

Se debe entender que, en adición a los ingredientes particularmente mencionados en lo anterior, las composiciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica, teniendo consideración del tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquéllos adecuados para su administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

Los Compuestos A y B se pueden emplear en combinación de acuerdo con la invención, mediante su administración simultánea en una composición farmacéutica unitaria que incluya ambos compuestos. De una manera alternativa, la combinación se puede administrar por separado en composiciones farmacéuticas separadas, cada una incluyendo uno de los Compuestos A y B de una manera en secuencia, en donde, por ejemplo, se administre primero el Compuesto A o el Compuesto B, y el otro en segundo lugar. Esta administración en secuencia puede ser cercana en el tiempo (por ejemplo, de una manera simultánea) o remota en el tiempo. Adicionalmente, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto se puede administrar parenteralmente y el otro compuesto se puede administrar oralmente. De una manera adecuada, ambos compuestos se administran oralmente. Opcionalmente, el Compuesto C se puede administrar en combinación con cualquiera o ambos de los compuestos A y B, o se puede administrar por separado en una composición farmacéutica

separada. El Compuesto C se puede administrar simultáneamente con cualquiera o ambos de los compuestos A y B, o se puede administrar de una manera en secuencia en relación con cualquiera o ambos de los compuestos A y B. Opcionalmente, el compuesto D se puede administrar en combinación con cualquiera o todos los compuestos A, B, y C, o se puede administrar por separado en una composición farmacéutica separada. El compuesto D se puede administrar simultáneamente con cualquiera o todos los compuestos A, B, y C, o se puede administrar de una manera en secuencia en relación con cualquiera o todos los compuestos A, B, y C.

10 Por consiguiente, en una modalidad, se administran una o más dosis del Compuesto A simultáneamente o por separado con una o más dosis del Compuesto B.

A menos que se defina de otra manera, en todos los protocolos de dosificación descritos en la presente, el régimen de los compuestos administrados no tiene que comenzar con el inicio del tratamiento y terminar con el final del tratamiento, sino que solamente se requiere que el número de días consecutivos en los que se administren ambos compuestos, y el número opcional de días consecutivos en los que solamente se administre uno de los compuestos componentes, o el protocolo de dosificación indicado - incluyendo la cantidad del compuesto administrado, se presenten en algún punto durante el transcurso del tratamiento.

20 En una modalidad, se administran múltiples dosis del Compuesto A simultáneamente o por separado con múltiples dosis del Compuesto B.

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

En otra modalidad, se administra una dosis del Compuesto A simultáneamente o por separado con múltiples dosis del Compuesto B.

25 En otra modalidad, se administra una dosis del Compuesto A

simultáneamente o por separado con una dosis del Compuesto B.

En todas las modalidades anteriores, se puede administrar primero el Compuesto A, o se puede administrar primero el Compuesto B.

Las combinaciones se pueden presentar como un kit de combinación. El
5 término “kit de combinación” o “kit de partes”, como se utiliza en la presente, significa la composición farmacéutica o las composiciones que se utilizan para administrar el Compuesto A y el Compuesto B de acuerdo con la invención. Opcionalmente, el kit puede comprender además una composición farmacéutica o composiciones que se utilicen para administrar el Compuesto C y
10 opcionalmente el Compuesto D. Cuando el Compuesto A y el Compuesto B se administran de una manera simultánea, el kit de combinación puede contener al Compuesto A y al Compuesto B en una sola composición farmacéutica, tal como una tableta, o en composiciones farmacéuticas separadas. Opcionalmente, el kit puede contener los Compuestos A, B, y C en una sola composición farmacéutica, tal como una tableta, o cualesquiera dos de los compuestos A, B, y C en una sola composición farmacéutica, o cada uno de Compuestos A, B, y C en una composición farmacéutica separada. Opcionalmente, el kit puede contener los Compuestos A, B, C, y D en una sola
15 composición farmacéutica, tal como una tableta, o cualesquiera tres de los compuestos A, B, C, y D en una sola composición farmacéutica, o cualesquiera dos de los compuestos A, B, C, y D en una sola composición farmacéutica, o cada uno de Compuestos A, B, C, y D en una composición farmacéutica separada. Cuando los Compuestos A y B no se administran de una manera
20 simultánea, el kit de combinación contendrá el Compuesto A y el Compuesto B en composiciones farmacéuticas separadas, ya sea en un solo paquete o bien el Compuesto A y el Compuesto B en composiciones farmacéuticas separadas en paquetes separados. Opcionalmente, el kit puede contener los Compuestos
25 A, B, y C en composiciones farmacéuticas separadas ya sea en un solo

paquete o bien en paquetes separados. Opcionalmente, el kit puede contener los Compuestos A, B, C, y D en composiciones farmacéuticas separadas ya sea en un solo paquete o bien en paquetes separados.

5 En una modalidad de la invención, se proporciona un kit de partes, el cual comprende los siguientes componentes:

el Compuesto A en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables; y

el Compuesto B en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 En otra modalidad de la invención, se proporciona un kit de partes, el cual comprende los siguientes componentes:

el Compuesto A en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables; y

el Compuesto B en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables,

en donde los componentes se proporcionan en una forma que es adecuada para su administración en secuencia, separada y/o simultánea.

15 En otra modalidad de la invención, se proporciona un kit de partes, el cual comprende los siguientes componentes:

un primer recipiente, el cual comprende el Compuesto A en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéutica-mente aceptables; y

un segundo recipiente, el cual comprende el Compuesto B en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéutica-mente aceptables, y

20 un elemento contenedor para contener los primero y segundo contenedores.

En otra modalidad de la invención, se proporciona un kit de partes, el cual comprende los siguientes componentes:

25 el Compuesto A en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos

farmacéuticamente aceptables;

el Compuesto B en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables; y

5 el Compuesto C en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otra modalidad de la invención, se proporciona un kit de partes, el cual comprende los siguientes componentes:

el Compuesto A en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables;

10 el Compuesto B en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables; y

el Compuesto C en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables,

en donde los componentes se proporcionan en una forma que es adecuada para su administración en secuencia, separada y/o simultánea.

En otra modalidad de la invención, se proporciona un kit de partes, el cual comprende los siguientes componentes:

15 un primer recipiente, el cual comprende el Compuesto A en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéutica-mente aceptables;

un segundo recipiente, el cual comprende el Compuesto B en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéutica-mente aceptables; y

20 un tercer recipiente, el cual comprende el Compuesto C en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéutica-mente aceptables, y

un elemento contenedor para contener los primero, segundo, y tercer contenedores.

En otra modalidad de la invención, se proporciona un kit de partes, el cual comprende los siguientes componentes:

25 el Compuesto A en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos

farmacéuticamente aceptables;

el Compuesto B en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables;

5 el Compuesto C en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables; y

el Compuesto D en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otra modalidad de la invención, se proporciona un kit de partes, el cual comprende los siguientes componentes:

10 el Compuesto A en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables;

el Compuesto B en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables;

el Compuesto C en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables; y

el Compuesto D en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables,

15 en donde los componentes se proporcionan en una forma que es adecuada para su administración en secuencia, separada y/o simultánea.

En otra modalidad de la invención, se proporciona un kit de partes, el cual comprende los siguientes componentes:

20 un primer recipiente, el cual comprende el Compuesto A en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéutica-mente aceptables;

un segundo recipiente, el cual comprende el Compuesto B en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéutica-mente aceptables;

un tercer recipiente, el cual comprende el Compuesto C en asociación con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéutica-mente aceptables; y

25 un cuarto recipiente, el cual comprende el compuesto D en asociación

con excipientes, diluyentes o vehículos farmacéutica-mente aceptables, y un elemento contenedor para contener los primero, segundo, tercero, y cuarto contenedores.

De una manera adecuada, las combinaciones de esta invención se administran dentro de un “período especificado”. El término “período especificado”, como se utiliza en la presente, significa el intervalo de tiempo entre la administración, por ejemplo, de uno del Compuesto A y el Compuesto B, y el otro del Compuesto A y el Compuesto B. A menos que se defina de otra manera, el período especificado puede incluir la administración simultánea. Cuando el Compuesto A y el Compuesto B se administran una vez al día, el período especificado se refiere a la administración del Compuesto A y el Compuesto B durante un solo día. Cuando uno o ambos compuestos se administran más de una vez al día, el período especificado se calcula basándose en la primera administración de cada compuesto en un día específico. Cuando se calcula el período específico, no se considera ninguna de las administraciones de un compuesto de la invención que sean subsiguientes a la primera durante un día específico.

De una manera adecuada, si los compuestos se administran dentro de un “período especificado” y no se administran de una manera simultánea, se administran dentro de aproximadamente 24 horas unos de otros - en este caso, el período especificado será de aproximadamente 24 horas; de una manera adecuada, se administrarán dentro de aproximadamente 12 horas unos de otros - en este caso, el período especificado será de aproximadamente 12 horas; de una manera adecuada, se administrarán dentro de aproximadamente 11 horas unos de otros - en este caso, el período especificado será de aproximadamente 11 horas; de una manera adecuada, se administrarán dentro de aproximadamente 10 horas unos de otros - en este caso, el período especificado será de aproximadamente 10 horas; de una manera adecuada, se

administrarán dentro de aproximadamente 9 horas unos de otros - en este caso, el período especificado será de aproximadamente 9 horas; de una manera adecuada, se administrarán dentro de aproximadamente 8 horas unos de otros - en este caso, el período especificado será de aproximadamente 8 horas; de una manera adecuada, se administrarán dentro de aproximadamente 7 horas unos de otros - en este caso, el período especificado será de aproximadamente 7 horas; de una manera adecuada, se administrarán dentro de aproximadamente 6 horas unos de otros - en este caso, el período especificado será de aproximadamente 6 horas; de una manera adecuada, se administrarán dentro de aproximadamente 5 horas unos de otros - en este caso, el período especificado será de aproximadamente 5 horas; de una manera adecuada, se administrarán dentro de aproximadamente 4 horas unos de otros - en este caso, el período especificado será de aproximadamente 4 horas; de una manera adecuada, se administrarán dentro de aproximadamente 3 horas unos de otros - en este caso, el período especificado será de aproximadamente 3 horas; de una manera adecuada se administrarán dentro de aproximadamente 2 horas unos de otros - en este caso, el período especificado será de aproximadamente 2 horas; de una manera adecuada, se administrarán dentro de aproximadamente 1 hora unos de otros - en este caso, el período especificado será de aproximadamente 1 hora. Como se utiliza en la presente, la administración del Compuesto A y el Compuesto B en menos de aproximadamente 45 minutos de separación, se considera como una administración simultánea.

De una manera adecuada, cuando la combinación de la invención se administra durante un “período especificado”, los compuestos se co-administrarán por una “duración de tiempo”. El término “duración de tiempo”, como se utiliza en la presente, significa que cada uno de los compuestos de la invención se administra durante un número indicado de días consecutivos.

Con respecto a la administración durante un "período especificado": de una manera adecuada, cada uno de los compuestos se administrará dentro de un período especificado durante cuando menos un día - en este caso, la duración de tiempo será de cuando menos un día; de una manera adecuada, durante el transcurso del tratamiento, cada uno de los compuestos se administrará dentro de un período especificado durante cuando menos 3 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será de cuando menos 3 días; de una manera adecuada, durante el transcurso del tratamiento, cada uno de los compuestos se administrará dentro de un período especificado durante cuando menos 5 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será de cuando menos 5 días; de una manera adecuada, durante el transcurso del tratamiento, cada uno de los compuestos se administrará dentro de un período especificado durante cuando menos 7 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será de cuando menos 7 días; de una manera adecuada, durante el transcurso del tratamiento, cada uno de los compuestos se administrará dentro de un período especificado durante cuando menos 14 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será de cuando menos 14 días; de una manera adecuada, durante el transcurso del tratamiento, cada uno de los compuestos se administrará dentro de un período especificado durante cuando menos 30 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será de cuando menos 30 días; de una manera adecuada, durante el transcurso del tratamiento, cada uno de los compuestos se administrará dentro de un período especificado durante cuando menos 60 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será de cuando menos 60 días; de una manera adecuada, durante el transcurso del tratamiento, cada uno de los compuestos se administrará dentro de un período especificado durante cuando menos 90 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será de cuando menos 90 días; de una manera adecuada, durante el transcurso del tratamiento, cada uno

de los compuestos se administrará dentro de un período especificado durante cuando menos 180 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será de cuando menos 180 días; de una manera adecuada, durante el transcurso del tratamiento, cada uno de los compuestos se administrará dentro de un período especificado durante cuando menos 365 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será de cuando menos 365 días.

Además con respecto a la administración durante un "período especificado": de una manera adecuada, durante el transcurso del tratamiento, el Compuesto A y el Compuesto B se administrarán dentro de un período especificado durante 1 a 4 días sobre un período de 7 días, y durante los otros días del período de 7 días, el Compuesto A se administrará solo u opcionalmente con el Compuesto C y opcionalmente el Compuesto D. De una manera adecuada, este protocolo de 7 días se repite por 2 ciclos o durante 14 días; de una manera adecuada por 4 ciclos o 28 días; de una manera adecuada por 12 ciclos u 84 días; de una manera adecuada durante una administración continua.

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

De una manera adecuada, si los compuestos no se administran durante un "período especificado", se administran en secuencia. El término "administración en secuencia", y los derivados del mismo, como se utiliza en la presente, significa que uno del Compuesto A y el Compuesto B se administra

durante dos o más días consecutivos, y el otro del Compuesto A y el Compuesto B se administra subsiguientemente durante dos o más días consecutivos. También, en la presente se contempla un descanso del fármaco utilizado entre la administración en secuencia de uno del Compuesto A y el Compuesto B, y el otro del Compuesto A y el Compuesto B. Como se utiliza en la presente, un descanso del fármaco es un período de días después de la administración en secuencia de uno del Compuesto A y el Compuesto B, y antes de la administración del otro del Compuesto A y el Compuesto B, en el que no se administra ninguno del Compuesto A ni el Compuesto B. De una manera adecuada, el descanso del fármaco será un período de días seleccionado a partir de: 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, y 14 días.

Con respecto a la administración en secuencia:

De una manera adecuada, uno del Compuesto A y el Compuesto B se administra durante 1 a 30 días consecutivos, seguidos por un descanso opcional del fármaco, seguido por la administración del otro del Compuesto A y el Compuesto B durante 2 a 30 días consecutivos. De una manera adecuada, uno del Compuesto A y el Compuesto B se administra durante 2 a 21 días consecutivos, seguidos por un descanso opcional del fármaco, seguido por la administración del otro del Compuesto A y el Compuesto B durante 2 a 21 días consecutivos. De una manera adecuada, uno del Compuesto A y el Compuesto B se administra durante 2 a 14 días consecutivos, seguidos por un descanso del fármaco de 1 a 14 días, seguido por la administración del otro del Compuesto A y el Compuesto B durante 2 a 14 días consecutivos. De una manera adecuada, uno del Compuesto A y el Compuesto B se administra durante 3 a 7 días consecutivos, seguidos por un descanso del fármaco de 3 a 10 días, seguido por la administración del otro del Compuesto A y el Compuesto B durante 3 a 7 días consecutivos.

De una manera adecuada, el Compuesto B se administrará primero en la secuencia, seguido por un descanso opcional del fármaco, seguido por la administración del Compuesto A. De una manera adecuada, el Compuesto B se administra durante 2 a 21 días consecutivos, seguidos por un descanso
5 opcional del fármaco, seguido por la administración del Compuesto A durante 2 a 21 días consecutivos. De una manera adecuada, el Compuesto B se administra durante 3 a 21 días consecutivos, seguidos por un descanso del fármaco de 1 a 14 días, seguido por la administración del Compuesto A durante 3 a 21 días consecutivos. De una manera adecuada, el Compuesto B se
10 administra durante 3 a 21 días consecutivos, seguidos por un descanso del fármaco de 3 a 14 días, seguido por la administración del Compuesto A durante 3 a 21 días consecutivos.

De una manera adecuada, el Compuesto A se administrará primero en la secuencia, seguido por un descanso opcional del fármaco, seguido por la administración del Compuesto B. Adecuadamente, el Compuesto A se administra durante 2 a 21 días consecutivos, seguidos por un descanso
opcional del fármaco, seguido por la administración del Compuesto B durante 2 a 21 días consecutivos. De una manera adecuada, el Compuesto A se
15 administra durante 3 a 21 días consecutivos, seguidos por un descanso del fármaco de 1 a 14 días, seguidos por la administración del Compuesto B durante 3 a 21 días consecutivos. De una manera adecuada, el Compuesto A se administra durante 3 a 21 días consecutivos, seguidos por un descanso del
20 fármaco de 3 a 14 días, seguidos por la administración del Compuesto B durante 3 a 21 días consecutivos.

Se entiende que una administración en un “período especificado” y una administración en “secuencia”, pueden ser seguidas por una dosificación repetida, o pueden ser seguidas por un protocolo de dosificación alternada, y
25 puede haber un descanso del fármaco precediendo a la dosificación repetida o

al protocolo de dosificación alternada.

De una manera adecuada, la cantidad del Compuesto A (basándose en el peso de la cantidad no en sal / no en solvato) administrado como parte de la combinación de acuerdo con la presente invención, estará en el intervalo de 0.01 a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del receptor (por ejemplo, un ser humano) al día; de una manera adecuada, la cantidad se seleccionará en el intervalo de 0.1 a 30 miligramos por kilogramo de peso corporal al día; de una manera adecuada, la cantidad se seleccionará en el intervalo de 0.1 a 10 miligramos por kilogramo de peso corporal al día; de una manera adecuada, la cantidad se seleccionará en el intervalo de 0.5 a 10 miligramos por kilogramo de peso corporal al día. La dosis deseada se puede presentar como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sub-dosis administradas a intervalos apropiados a través de todo el día. En algunos casos se puede dar la dosis deseada en días alternados o en otro programa apropiado, por ejemplo, semanalmente o mensualmente. Estas sub-dosis se pueden administrar en formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contengan de 0.5 a 100 miligramos, de 5 a 1,000 miligramos o de 50 a 500 miligramos, o de 20 a 500 miligramos del ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la presente invención.

EJEMPLOS

Los expertos en la materia apreciarán que cuando se utilizan solventes en las reacciones, es deseable utilizar solventes anhidros. Es además recomendable conducir las reacciones bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo nitrógeno o argón, donde sea apropiado.

Abreviaturas

μL	= microlitros
μM	= micromolar

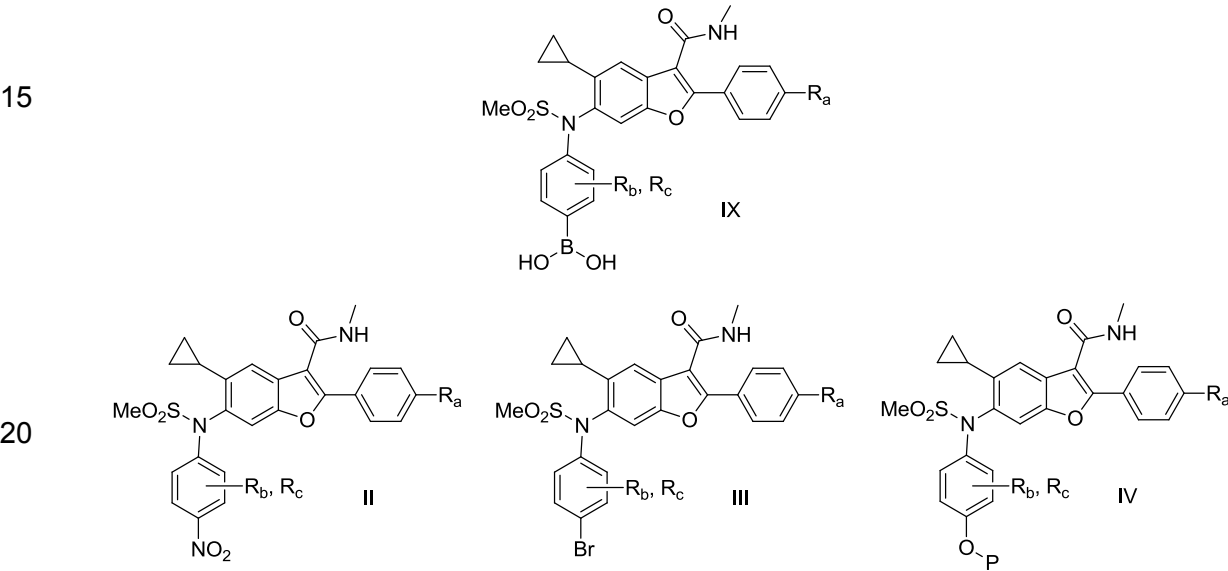
	RMN	= resonancia magnética nuclear
	br	= amplia
	d	= doblete
	δ	= cambio químico
5	$^{\circ}\text{C}$	= grados Celsius
	dd	= doblete de dobletes
	DMEM	= Medio de Eagle Modificado por Dulbeco
	DMF	= <i>N,N</i> -dimetil-formamida
	DMSO	= sulfóxido de dimetilo
10	g	= gramos
	hr	= horas
	HCV	= virus de hepatitis C
	HPLC	= cromatografía de líquidos de alto rendimiento
	Hz	= hertz
	<i>J</i>	= constante de acoplamiento (dada en Hz a menos que se indique de otra manera)
	m	= multiplete
	M	= molar
15	$\text{M}+\text{H}^{+}$	= pico de espectro de masas del progenitor más H^{+}
	mg	= miligramos
	mL	= mililitros
	mM	= milimolar
20	mmol	= milimol
	MS	= espectro de masas
	nM	= nanomolar
	ppm	= partes por millón
25	s	= singulete

t = triplete

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados por un experto en la materia de acuerdo con los ejemplos sintéticos y con las enseñanzas que se encuentran dentro de la siguiente solicitud: Solicitud de Patente del TCP Número PCT/US2012/050268, la cual se incorpora a la presente en su totalidad. Los compuestos de la presente invención también pueden ser preparados por un experto en la materia siguiendo los ejemplos sintéticos que se encuentran más adelante.

Será apreciado por los expertos en la materia que, cuando se utilizan solventes en las reacciones, es recomendable utilizar solventes anhidros. Además es deseable conducir las reacciones bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo nitrógeno o argón, donde sea apropiado.

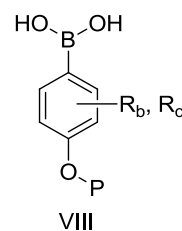
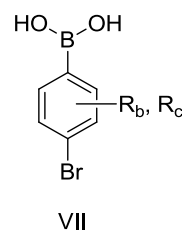
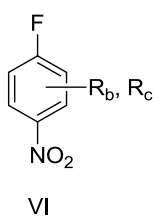
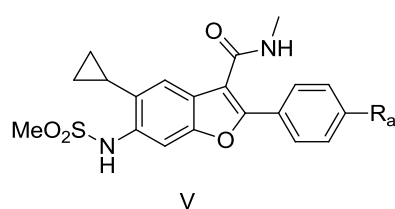
Los compuestos de las fórmulas (II) y (IIB) se pueden preparar mediante los siguientes métodos o mediante cualquier método conocido por un experto en la materia.



Los compuestos de la fórmula (II) de tipo IX (R_a = halógeno, R_b y R_c = halógeno, alquilo, alcoxilo, o anillo) se preparan fácilmente a partir de los

compuestos de bromuro (III) correspondientes o de los compuestos de triflato correspondientes (IV, en donde $P = \text{OTf}$) empleando las condiciones conocidas por los expertos en este campo. Por ejemplo, la conversión del compuesto III hasta el boronato de pinacol correspondiente se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con un catalizador (por ejemplo, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$), una base (por ejemplo, KOAc), y una fuente de boro (por ejemplo, bis-pinacol-diboro) en un solvente (por ejemplo, 1,4-dioxano) con calor (por ejemplo, 80°C). El tratamiento subsiguiente con un ácido (por ejemplo, HCl) en una mezcla de solventes (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF)/agua) con un eliminador de pinacol (por ejemplo, ácido bencen-borónico soportado por polímero) o con peryodato de sodio, proporciona el IX. Además, los expertos en este campo reconocerán que el nitro II se puede convertir en la anilina correspondiente empleando las condiciones de reducción que incluyen un catalizador (por ejemplo, paladio al 10 por ciento sobre carbón) en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF)), bajo una atmósfera de hidrógeno. El uso subsiguiente de una reacción de Sandmeyer, incluyendo un oxidante (por ejemplo, nitrito de sodio), un ácido (por ejemplo, HBr), y bromuro cuproso, en un solvente (por ejemplo, MeCN), proporciona el III. Los compuestos de triflato (IV, en donde $P = \text{OTf}$) se pueden generar mediante el tratamiento del intermediario de fenol IV correspondiente (en donde $P = \text{H}$) con un reactivo de triflatación (por ejemplo, anhídrido triflico).

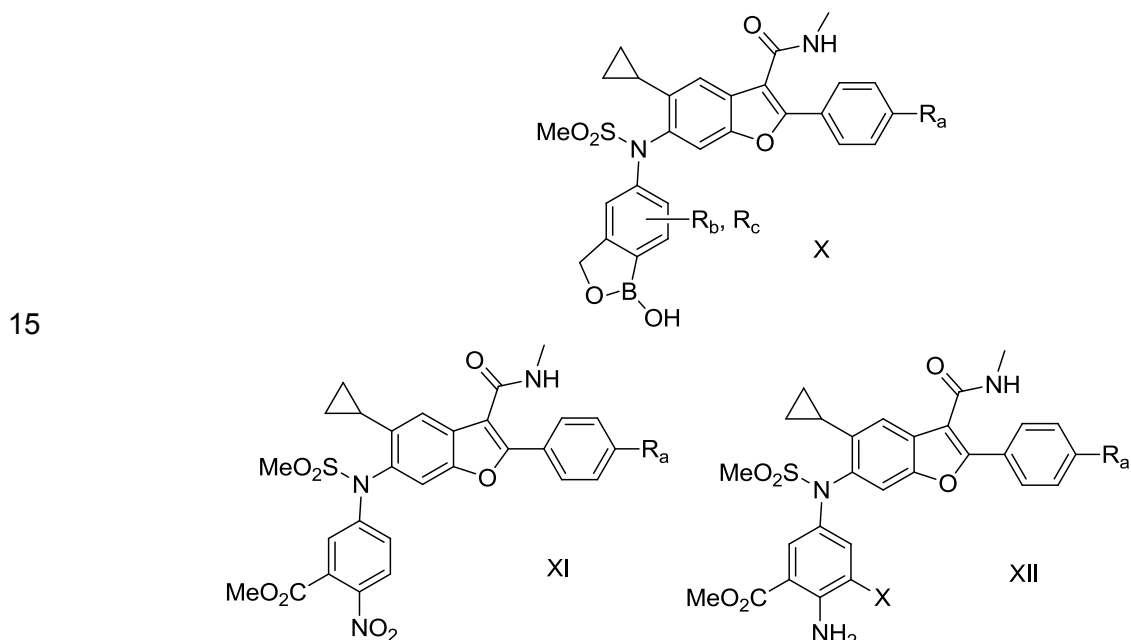
20

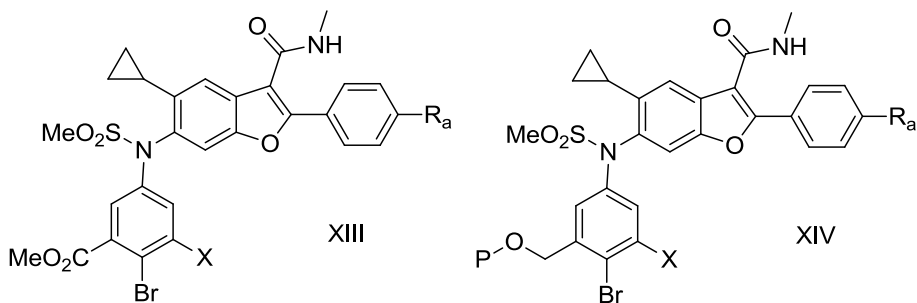


25

Los compuestos II, III y IV están disponibles fácilmente a partir del acoplamiento de la sulfonamida V correspondiente (en donde $R_a = \text{halógeno}$)

con ya sea un nitro-fluoro-areno (VI) o un ácido borónico de bromo (VII) o un ácido borónico protegido por fenol (VIII, en donde P = bencilo). En el caso anterior, el tratamiento directo del compuesto V con una base (por ejemplo, LiHMDS o carbonato de potasio) en un solvente (por ejemplo, N,N-dimetilformamida (DMF)), seguido por la exposición al VI, da los productos II de desplazamiento de S_NAR correspondientes. Adicionalmente, el tratamiento de la sulfonamida V con un ácido aril-borónico, tal como VII o VIII (en donde P = bencilo) empleando las condiciones de acoplamiento de Chan-Lam, incluyendo una fuente de cobre (por ejemplo, acetato de cobre (II)), una base (por ejemplo, trietil-amina), y un desecante (por ejemplo, tamices moleculares de 3 ó 4 Å) en un solvente (por ejemplo, dicloro-metano (DCM)), proporciona el bromuro III correspondiente o el intermediario protegido por fenol IV (en donde P = bencilo) que, después de la desprotección (por ejemplo, por medio de la hidrogenación del grupo bencilo), da el intermediario de fenol IV (en donde P = H).





5

Los análogos de oxaborilo bicíclico, tales como X, se pueden elaborar de una manera análoga. Por ejemplo, el acoplamiento de la sulfonamida V correspondiente (en donde Ra = halógeno) con un nitro-fluoro-areno VI en la presencia de una base (por ejemplo, LiHMDS o carbonato de potasio) en un solvente (por ejemplo, N,N-dimetil-formamida (DMF)), proporciona los compuestos tales como el XI. El nitro XI se puede convertir hasta la anilina XII correspondiente (en donde X = H) empleando las condiciones de reducción que incluyen un catalizador (por ejemplo, paladio al 10 por ciento sobre carbón) en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF)), bajo una atmósfera de hidrógeno. La anilina XII correspondiente puede ser convertida hasta el bromuro XIII (X = H) por los expertos en la materia por medio de una reacción de Sandmeyer, en donde la anilina XII se trata con un oxidante (por ejemplo, nitrito de sodio), un ácido (por ejemplo, HBr), y bromuro cuproso en un solvente (por ejemplo, MeCN). De una manera alternativa, la anilina XII (en donde X = H) se puede tratar con una fuente de halógeno electrofílico (por ejemplo, N-cloro-succinimida) en un solvente (por ejemplo, MeCN), para dar la anilina halogenada XII correspondiente (en donde X = Cl). La anilina entonces se puede convertir hasta el bromuro XIII correspondiente (en donde X = Cl) por medio de la reacción de Sandmeyer descrita anteriormente. La funcionalidad de éster del Intermediario XIII (en donde X = H o Cl) se puede reducir hasta el alcohol bencílico XIV correspondiente (en donde P = H) por un número de diferentes agentes de reducción (por ejemplo, LiBH₄) en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF)). La protección del alcohol con cualquier

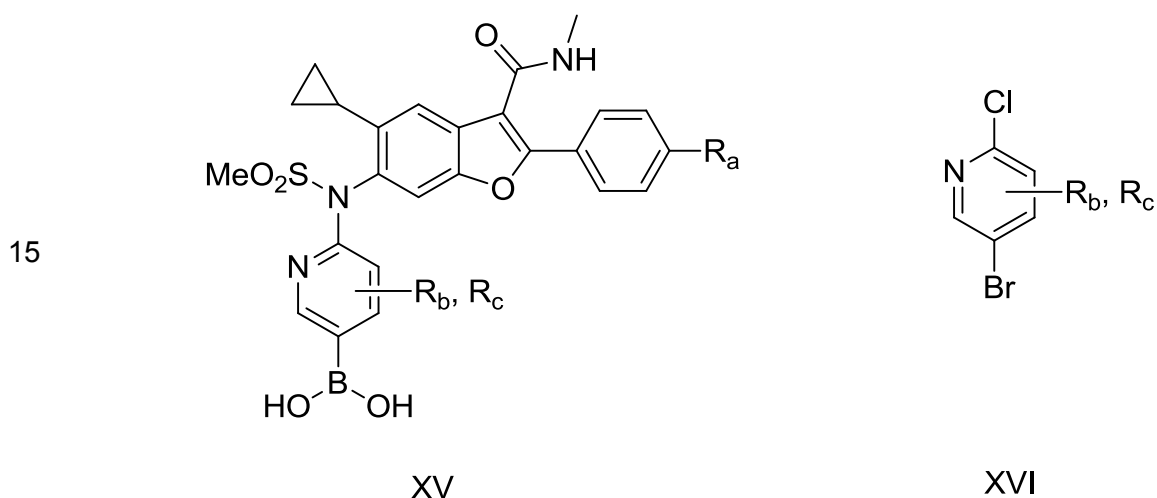
10

15

20

25

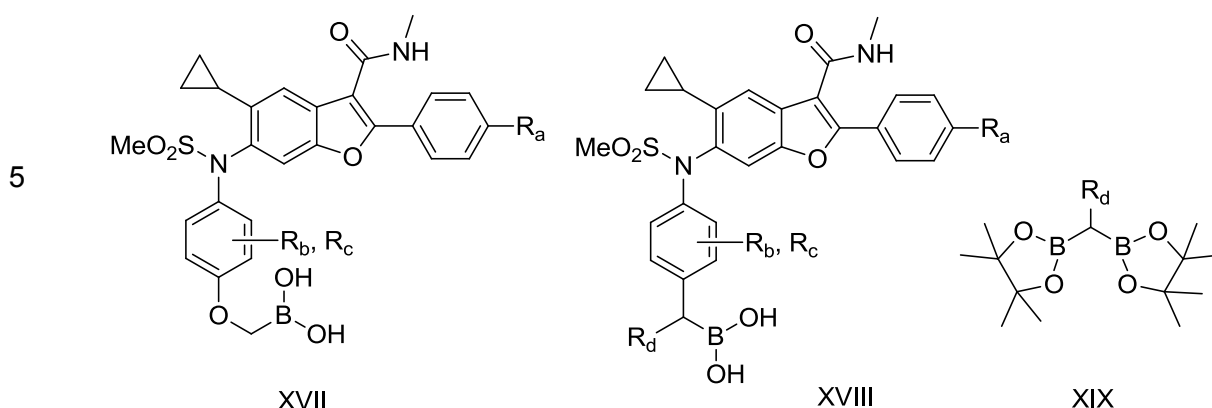
número de grupos protectores (por ejemplo, -MOM) puede ser llevada a cabo por los expertos en la materia mediante el tratamiento del alcohol bencílico XIV (en donde $P = H$) con una base (por ejemplo, DIPEA), y un grupo protector (por ejemplo, MOM-Cl) en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF)), para dar el alcohol bencílico protegido por MOM XIV (en donde $P = MOM$). Entonces el bromuro puede ser convertido hasta el éster borónico correspondiente por los expertos en la materia. Por ejemplo, la conversión del XIV (en donde $P = MOM$) hasta el boronato de pinacol correspondiente se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con un catalizador (por ejemplo, $PdCl_2(dppf)$), una base (por ejemplo, KOAc), y una fuente de boro (por ejemplo, bis-pinacol-diboro) en un solvente (por ejemplo, 1,4-dioxano) con calor (por ejemplo, a $80^\circ C$). El tratamiento subsiguiente con un ácido (por ejemplo, HCl) en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF)) remueve tanto el pinacol-éster como el grupo protector MOM, formando de esta manera el análogo de oxaborilo bicíclico X.



20 De una manera similar a la descrita anteriormente, los compuestos de tipo XV se pueden obtener directamente mediante el tratamiento de los compuestos de la fórmula V con aquellos de la fórmula XVI en la presencia de una base (por ejemplo, hidruro de sodio o LHMDs) en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF)). La conversión del bromuro resultante hasta los

25

compuestos de la fórmula XVI se puede lograr de una manera análoga a la conversión del compuesto III hasta el compuesto IX.



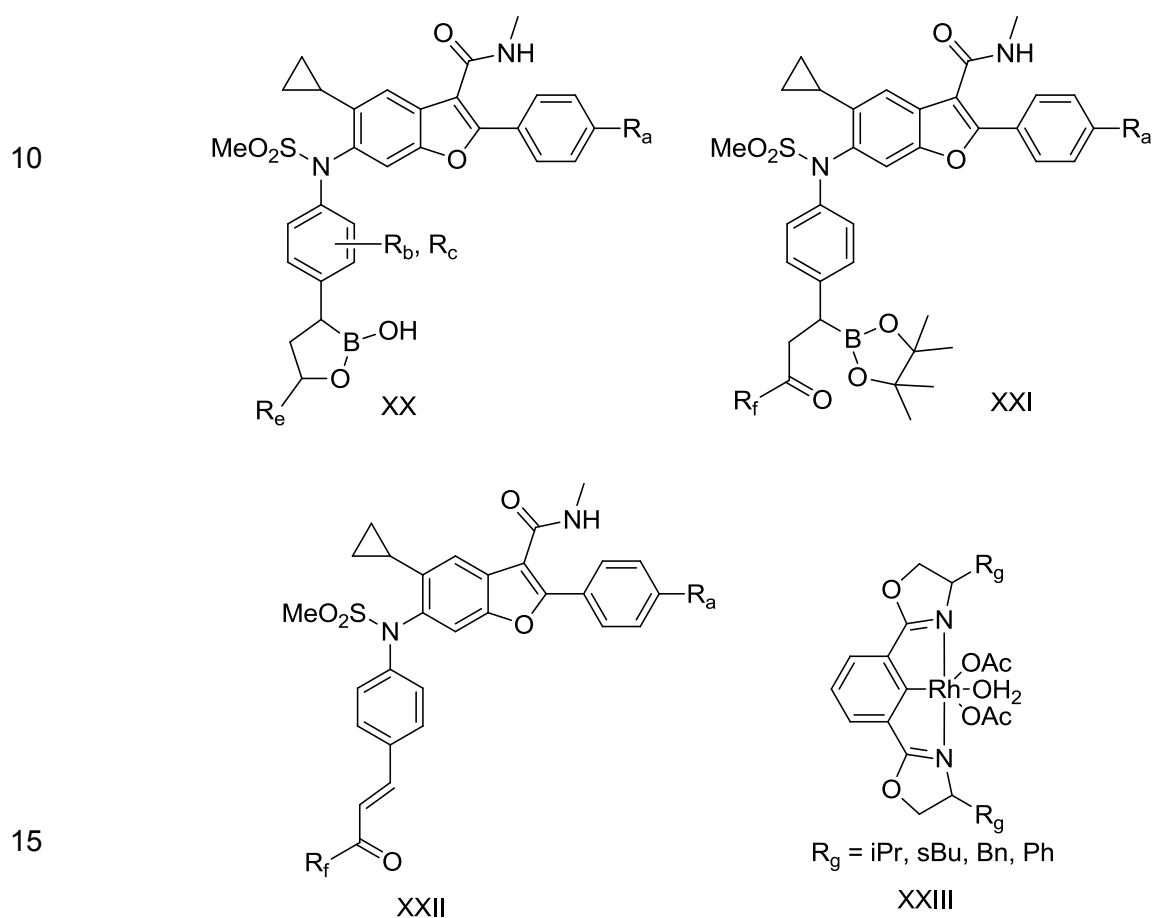
10 Los ácidos borónicos del tipo XVII son accesibles por medio de la alquilación del intermediario de fenol IV correspondiente (en donde P = H) con 2-(cloro-metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolano) en la presencia de una base (por ejemplo, K_2CO_3), y en un solvente adecuado (por ejemplo, N,N-dimetil-formamida (DMF)). La remoción del grupo pinacol con las condiciones descritas en la presente, proporciona los ácidos borónicos XVII correspondientes. Los expertos en este campo reconocerán que los ácidos borónicos bencílicos del tipo XVIII son accesibles a partir los ésteres borónicos tipo IX correspondientes o a partir de los bromuros tipo III correspondientes. Por ejemplo, el tratamiento del pinacol-éster borónico apropiadamente protegido IX

15 con $LiCH_2Cl$ en un solvente apropiado (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF)) a una baja temperatura (por ejemplo, a $-78^\circ C$) como se describe en la literatura (por ejemplo, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 7852), proporciona el éster borónico bencílico XVIII correspondiente (en donde $R_d = H$). De una manera alternativa,

20 se pueden preparar los ésteres borónicos bencílicos correspondientes del tipo XVIII (en donde $R_d = H$) a partir de los bromuros de arilo apropiadamente sustituidos del tipo III por medio del intercambio de halógeno-metal, utilizando un alquil-litio adecuado (por ejemplo, $tBuLi$) en un solvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF)) a una baja temperatura (por ejemplo, a $-78^\circ C$),

25 seguido por la adición de 2-(cloro-metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano).

De una manera alternativa, los ésteres borónicos bencílicos correspondientes del tipo XVIII se pueden preparar a partir de los bromuros de arilo sustituidos apropiadamente del tipo III por medio del acoplamiento cruzado catalizado por Pd del bromuro de arilo con un éster bis-borónico apropiadamente sustituido, tal como el XIX (en donde R_d = alquilo, bencilo) como se describe en la literatura (por ejemplo, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11033).

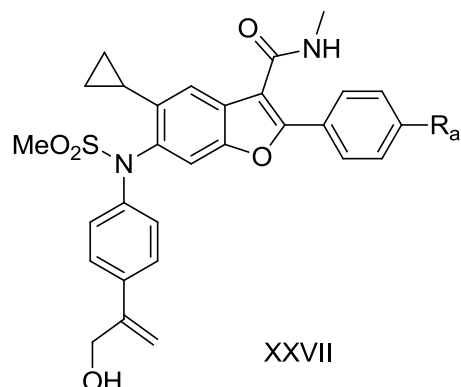
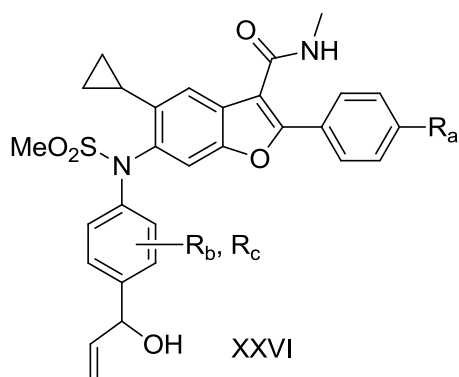
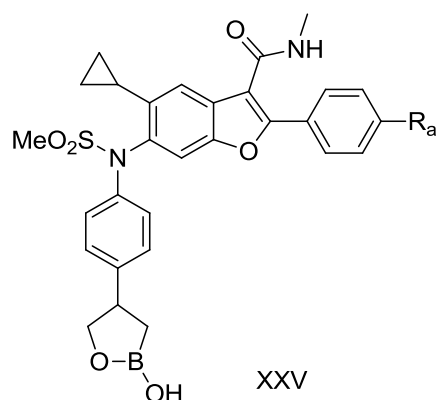
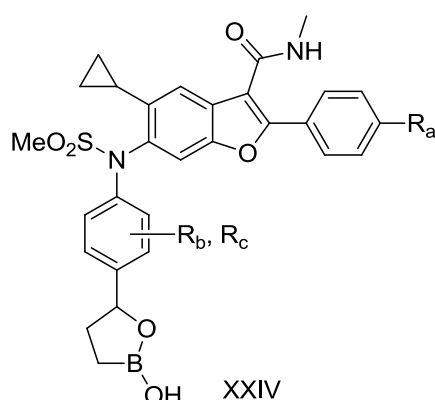


Los oxaborilos cíclicos de tipo XX (en donde R_e = H, alquilo) se pueden preparar por medio de múltiples rutas, como se describen en la literatura. Por ejemplo, la reacción del bis-pinacol-borano (B_2pin_2) hasta los ésteres $\alpha\beta$ -insaturados (por ejemplo, en donde R_f = OMe), las amidas (por ejemplo, en donde R_f = NMe_2), y las cetonas (por ejemplo, en donde R_f = alquilo) de tipo XXII, en la presencia de un catalizador de metal (por ejemplo, CuCl o Rh(Phebox) XXIII) como se describe en la literatura (*J. Org. Chem.* **2011**, 76,

3997 o *Chem. Commun.* **2009**, 5987), proporciona los intermediarios de tipo XXI, que después de la reducción del éster, amida, o cetona, y de la remoción del pinacol, producen los oxaborilos cíclicos XX correspondientes (en donde R_e = H, alquilo).

5

10



15

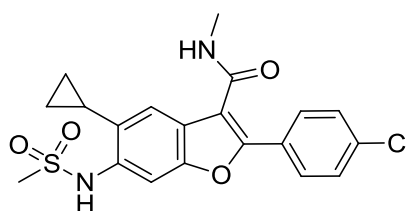
Los oxaborilos cíclicos regioisoméricos XXIV y XXV se preparan fácilmente por medio de la borhidratación de los alquenos correspondientes (XXVI y XXVII, respectivamente) mediante las condiciones convencionales descritas en la literatura.

Síntesis de Intermediarios

20

Intermediario 1: 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-N-metil-6-(metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida

25



Paso 1: 3-(4-cloro-fenil)-3-oxopropanoato de etilo

A una solución del ácido 4-cloro-benzoico (30.0 gramos, 0.192 moles) en dicloro-metano (250 mililitros), se le agregó cloruro de oxalilo (25 mililitros, 0.288 moles), y entonces se agregó por goteo dimetil-formamida (0.5 mililitros). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 2 horas. La solución amarilla transparente resultante se concentró al vacío, para proporcionar el cloruro de ácido como un líquido amarillo. Se agregó trietil-amina (67 mililitros) a una solución de malonato de potasio etílico (41 gramos, 0.241 moles) en acetonitrilo (537 mililitros). Después de enfriarse en un baño de hielo-sal, se agregó MgCl_2 (27.4 gramos, 0.288 moles), y la mezcla resultante se agitó a esa temperatura durante 3 horas. Se agregó el cloruro de ácido (preparado como se describe anteriormente), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, y se agregó cuidadosamente HCl 2N (600 mililitros). La mezcla se agitó en el baño de hielo durante 1.5 horas, entonces se transfirió a un embudo de separación, y se extrajo con acetato de etilo (200 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (450 mililitros), salmuera (250 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar el producto crudo del 3-(4-cloro-fenil)-3-oxopropanoato de etilo (48.6 gramos), el cual se utilizó sin purificación.

Paso 2: 2-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-benzofuran-3-carboxilato de etilo

El cloruro de zinc (28.3 gramos, 0.207 moles) se agitó en etanol anhidro (45 mililitros), entonces se calentó hasta 95°C (reflujo) bajo una atmósfera de nitrógeno utilizando cristalería secada al horno. Se agregó 4-cloro-benzoil-acetato de etilo (44 gramos, 0.194 moles), como una sola porción, seguido por la adición por goteo de una solución de benzoquinona (22.6 gramos, 0.21 moles) en metil-terbutil-éter (MTBE) anhidro (500 mililitros) durante 2 horas. Esto se llevó a cabo con una destilación simultánea del metil-terbutil-éter

(MTBE) a partir de la mezcla de reacción, de tal manera que el volumen de la reacción siguió siendo aproximadamente constante. Se mantuvo una temperatura del baño de 145-155°C y una temperatura interna de 75-95°C a través de la mayor parte de la adición. A la mitad de la adición, se agregó más
5 etanol anhidro (45 mililitros), debido a que la mezcla de reacción se hizo espesa, y se sospechó una pérdida de algo del volumen original de etanol a través de la destilación. Después de que se terminó la adición, se continuó el calentamiento durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se dividió entre agua (100 mililitros) y EtOAc (250
10 mililitros). Los sólidos insolubles se removieron mediante la filtración de la solución bifásica, y la capa orgánica entonces se separó, se lavó con más agua, se secó y se evaporó al vacío. El sólido color café residual se convirtió en una pasta acuosa en dicloro-metano caliente, y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se enfrió adicionalmente mediante refrigeración durante la noche. El sólido bronceado se filtró a partir de la solución color café oscuro, y se lavó con un pequeño volumen de dicloro-metano, y se secó al vacío, para dar el 2-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-benzofuran-3-carboxilato de etilo (27 gramos, 44 por ciento).

15 **Paso 3: 2-(4-cloro-fenil)-5-isopropoxi-benzofuran-3-carboxilato de etilo**

Al 2-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-benzofuran-3-carboxilato de etilo (26 gramos, 0.051 moles) en NMP (160 mililitros) se le agregó bromuro de isopropilo (15 mililitros), y entonces se agregó carbonato de cesio (33 gramos, 0.101 moles). La mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite a 60°C durante 20 horas, y
20 entonces se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con una solución de amonio al 5 por ciento, y se agitó durante 15 minutos. Esta mezcla entonces se diluyó con agua, y se extrajo con hexano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró
25 bajo presión reducida, para dar el 2-(4-cloro-fenil)-5-isopropoxi-benzofuran-3-

carboxilato de etilo (15 gramos, 82 por ciento).

Paso 4: 2-(4-cloro-fenil)-5-isopropoxi-6-nitro-benzofuran-3-carboxilato de etilo

El 2-(4-cloro-fenil)-5-isopropoxi-benzofuran-3-carboxilato de etilo 4 (30
gramos, 0.084 moles) se disolvió en cloroformo (75 mililitros), y la solución
resultante se enfrió en un baño de hielo. También se disolvió ácido nítrico (55
mililitros) en cloroformo (75 mililitros), y se enfrió en un baño de hielo. La
solución de ácido se agregó por goteo a la solución del 2-(4-cloro-fenil)-5-
isopropoxi-benzofuran-3-carboxilato de etilo durante 1 hora, y la mezcla de
reacción entonces se agitó a 0°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción
entonces se diluyó con agua (60 mililitros), y las capas se separaron. La capa
orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró bajo
presión reducida, para dar un aceite color café, el cual se purificó mediante
cromatografía en columna (5/1 de PE/EA), para proporcionar el 2-(4-cloro-fenil)-
5-isopropoxi-6-nitro-benzofuran-3-carboxilato de etilo como un sólido color café
(11 gramos, 32 por ciento).

Paso 5: 2-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-6-nitro-benzofuran-3-carboxilato de etilo

El 2-(4-clorofenil)-5-isopropoxi-6-nitro-benzofuran-3-carboxilato de etilo
(11 gramos, 27.2 milimoles) se disolvió en dicloro-metano anhidro (150
mililitros), y se enfrió en un baño de hielo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se
agregó tricloruro de boro (41 mililitros, 41.0 milimoles) durante
aproximadamente 20 minutos. Después de que se completó la reacción, la
mezcla de reacción se apagó vertiéndola en una mezcla de hielo/agua. La
mezcla se extrajo con dicloro-metano, y las capas orgánicas combinadas se
secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío,
para dar el 2-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-6-nitro-benzofuran-3-carboxilato de etilo
(10.2 gramos, 84 por ciento).

**Paso 6: 2-(4-cloro-fenil)-6-nitro-5-(trifluoro-metil-sulfonilo)-
benzofuran-3-carboxilato de etilo**

A una solución del 2-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-6-nitro-benzo-furan-3-carboxilato de etilo (10.2 gramos, 22.9 milimoles), y DMAP (0.289 gramos, 2.3 milimoles) en dicloro-metano anhidro (300 mililitros), y trietil-amina anhidra (4.8 mililitros), en un baño de hielo bajo nitrógeno, se le agregó anhídrido trifluoro-metan-sulfónico (5.62 mililitros, 34 milimoles). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 30 minutos, entonces se apagó a 0°C con agua (200 mililitros), y se extrajo con dicloro-metano (200 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (600 mililitros, 3 veces), HCl 2N (300 mililitros, 2 veces), y agua (300 mililitros), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida, para proporcionar el 2-(4-cloro-fenil)-6-nitro-5-(trifluoro-metil-sulfonilo)-benzofuran-3-carboxilato de etilo (10 gramos, 80 por ciento) como un sólido amarillo que se utilizó sin mayor purificación.

Paso 7: 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-6-nitro-benzofuran-3-carboxilato de etilo

A una mezcla del 2-(4-cloro-fenil)-6-nitro-5-(trifluoro-metil-sulfonilo)-benzofuran-3-carboxilato de etilo (10 gramos, 18 milimoles), KF (4.64 gramos, 79.9 milimoles), NaBr (2.48 gramos, 24 milimoles), ácido ciclopropil-borónico (3.2 gramos, 37 milimoles), y Pd(Ph₃P)₄ (1.33 gramos, 1.15 milimoles), se le agregaron tolueno (130 mililitros) y agua (2.8 mililitros). El matraz de la reacción se evacuó durante aproximadamente 3 minutos, y entonces se llenó con nitrógeno. La mezcla de reacción se puso a reflujo bajo nitrógeno durante 20 horas, y entonces se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 mililitros), se lavó con agua (200 mililitros, 3 veces), salmuera (200 mililitros), se secó con sulfato de sodio anhidro, se decantó, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía

en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = de aproximadamente 30/1 a 10/1), para proporcionar el 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-6-nitro-benzofuran-3-carboxilato de etilo como un sólido amarillo (7.9 gramos, 99 por ciento).

Paso 8: 6-amino-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-benzofuran-3-carboxilato de etilo

5

A una solución del 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-6-nitro-benzo-furan-3-carboxilato de etilo (8 gramos, 18.2 milimoles) en acetato de etilo (450 mililitros), se le agregó paladio al 10 por ciento sobre carbón (1.83 gramos), y una solución de HCl 1N (2.5 mililitros), y se agitó con bajo 0.4 MPa de hidrógeno a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se evaporó al vacío, para dar el 6-amino-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-benzofuran-3-carboxilato de etilo como un sólido color café (7.4 gramos, 99 por ciento).

10

Paso 9: 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-6-(N-(metil-sulfonil-metil)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxilato de etilo

A una solución del 6-amino-2-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-benzo-furan-3-carboxilato de etilo (7.4 gramos, 18.06 milimoles) en dicloro-metano seco (170 mililitros) a -15°C bajo una atmósfera de N₂, se le agregó trietil-amina seca (6.73 mililitros, 45.15 milimoles), y entonces se agregó por goteo cloruro de metan-sulfonilo (4.91 mililitros, 63.2 milimoles). La solución agitada se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mililitros), y se extrajo con dicloro-metano (150 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se evaporaron al vacío, para proporcionar el 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-6-(N-(metil-sulfonil-metil)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxilato de etilo (9.2 gramos, 99 por ciento).

15

20

Paso 10: Ácido 5-ciclopropil-2-(4-cloro-fenil)-6-(metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxílico

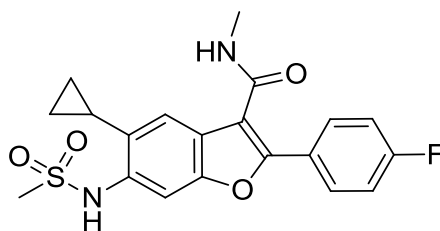
25

Se agregó hidróxido de potasio (15.1 gramos, 270 milimoles) a una solución del 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-6-(N-(metil-sulfonil-metil)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxilato de etilo en etanol (64 mililitros) y agua (32 mililitros) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se puso a reflujo durante 1 hora, y entonces se concentró al vacío. El sólido restante se disolvió en agua, y la solución se acidificó con HCl 1N (250 mililitros) hasta que se formó un precipitado. El sólido se filtró, y entonces se secó, para proporcionar el ácido 5-ciclopropil-2-(4-cloro-fenil)-6-(metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxílico (8.7 gramos, rendimiento cuantitativo).

Paso 11: 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-N-metil-6-(metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida

A una solución del ácido 5-ciclopropil-2-(4-cloro-fenil)-6-(metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxílico (5 gramos, 11.52 milimoles) en dimetil-formamida seca (30 mililitros) se le agregaron di-isopropil-etil-amina (3.3 gramos, 25.34 milimoles), y HATU (5.15 gramos, 13.5 milimoles) a 20°C. Después de 15 minutos, se agregó por goteo metil-amina 2M en tetrahidrofurano (THF) (23.04 mililitros, 46.08 milimoles), y la mezcla se agitó durante otras 2 horas antes de agregar agua (60 mililitros). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (EA) (200 mililitros, 3 veces), se lavó con agua (200 mililitros, 2 veces), se secó y se concentró, para proporcionar la 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-N-metil-6-(metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida como un sólido color café (4.7 gramos, 97 por ciento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.32 (br. s, 1 H) 8.45 (q, 1 H) 7.90 (d, 2 H) 7.53 - 7.64 (m, 3 H) 7.16 (s, 1 H) 3.06 (s, 3 H) 2.83 (d, 3 H) 2.21 - 2.37 (m, 1 H) 0.94 - 1.05 (m, 2 H) 0.64 - 0.73 (m, 2 H). LCMS (m/z , ES $^+$) = 419 (M+H $^+$).

Intermediario 2: 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida



5

Paso 1: 2-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo

Utilizando cristalería secada al horno y bajo una atmósfera de nitrógeno, el cloruro de zinc anhidro (25 gramos, 183 milimoles) se agitó en metanol anhidro (60 mililitros), entonces se calentó hasta una temperatura interna de 75°C. Se agregó 4-fluoro-benzoil-acetato de metilo (39.6 gramos, 202 milimoles) como una sola porción, seguido por la adición por goteo de una solución de p-benzoquinona (19.83 gramos, 183 milimoles) en dietil-éter anhidro (500 mililitros) durante 4 horas. Esto se llevó a cabo con una destilación simultánea de éter a partir de la mezcla de reacción, de tal manera que el volumen de la reacción siguió siendo aproximadamente constante (una temperatura del baño de 140°C mantuvo una temperatura interna inicialmente a 75°C, aumentando entonces gradualmente hasta un máximo de 115°C). 2.5 horas después del principio de la adición de benzoquinona, se agregó más metanol (20 mililitros) para facilita la agitación. Después de que se completó la adición de benzoquinona, se continuó el calentamiento de la mezcla de reacción a 100°C (interna) durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se dividió entre agua (500 mililitros) y acetato de etilo (800 mililitros). Los sólidos insolubles se removieron a partir de la solución bifásica mediante filtración, y la capa orgánica entonces se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se evaporó al vacío. El residuo color café se convirtió en una pasta acuosa en dicloro-metano caliente (aproximadamente 225 mililitros), y la mezcla se dejó reposar en un refrigerador durante 18 horas. Los sólidos resultantes se filtraron a partir de la solución color café oscuro, se lavaron con

un pequeño volumen de dicloro-metano, y entonces se secaron al vacío, para dar el 2-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1-benzo-furan-3-carboxilato de metilo. LCMS (m/z , ES^+) = 285 ($M-1$).

Paso 2: 2-(4-fluoro-fenil)-5-[(1-metil-etil)oxi]-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo

Una mezcla del 2-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (18.86 gramos, 65.9 milimoles), bromuro de isopropilo (24.74 mililitros, 264 milimoles), y carbonato de cesio (42.9 gramos, 132 milimoles) en N-metil-2-pirrolidona seca (191 mililitros) se agitó a 60°C bajo nitrógeno durante 20 horas. La suspensión espesa resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, y entonces se agregó una solución acuosa de amoníaco al 7 por ciento (200 mililitros) con agitación rápida. Esta mezcla se extrajo con heptano (700 mililitros), y entonces la fase acuosa se separó. Se agregó acetato de etilo (aproximadamente 100 mililitros) a la fase orgánica, y la mezcla resultante se agitó y entonces se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó, para dar un aceite color café, el cual se cristalizó al reposar durante la noche. Este material se recrystalizó a partir de metanol caliente, y el sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con metanol, y finalmente se secó al vacío, para dar el 2-(4-fluoro-fenil)-5-[(1-metil-etil)oxi]-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo. LCMS (m/z , ES^+) = 329 ($M+1$). Los licores madre a partir de la primera recrystalización se cristalizaron una segunda vez, para dar un lote adicional del 2-(4-fluoro-fenil)-5-[(1-metil-etil)oxi]-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo.

Paso 3: 2-(4-fluoro-fenil)-5-[(1-metil-etil)oxi]-6-nitro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo

A una solución del 2-(4-fluoro-fenil)-5-[(1-metil-etil)oxi]-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (6.16 gramos, 18.76 milimoles) en cloroformo (22 mililitros) a -15°C, se le agregó por goteo una solución fría de ácido nítrico al 70 por ciento (11 mililitros, 172 milimoles) en cloroformo (22 mililitros). Después de

agitar a 0°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se lavó con agua (50 mililitros), y la fase orgánica se separó mediante un tubo de filtración hidrofóbica, y entonces se evaporó al vacío, para proporcionar un sólido color café. El sólido se trituró en metil-terbutil-éter (25 mililitros), y el polvo color
 5 amarillo pálido resultante se filtró, se lavó con heptano, y se secó al vacío, para dar el 2-(4-fluoro-fenil)-5-[(1-metil-etil)oxi]-6-nitro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo. LCMS (m/z , ES^+) = 764 ($2M + NH_4$)⁺.

Paso 4: 2-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-6-nitro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo

10 A una solución agitada del 2-(4-fluoro-fenil)-5-[(1-metil-etil)-oxi]-6-nitro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (5.237 gramos, 14.03 milimoles) en dicloro-metano seco (70 mililitros) a -15°C, bajo una atmósfera de nitrógeno, se le agregó una solución 1M de tricloruro de boro en dicloro-metano (23.85 mililitros, 23.85 milimoles) durante 30 minutos utilizando una bomba de jeringa. La mezcla de reacción color café oscuro-rojo se vertió sobre hielo (aproximadamente 250 mililitros). El hielo se dejó fundir, y la mezcla se extrajo con dicloro-metano (aproximadamente 450 mililitros). La fase orgánica se separó mediante un tubo de filtración hidrofóbica, y se evaporó al vacío, para
 15 dar el 2-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-6-nitro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo. ¹H RMN (d_6 -DMSO): δ 10.97 (1H, br. s), 8.34 (1H, s), 8.07 (2H, dd), 7.67 (1H, s), 7.43 (2H, t), 3.86 (3H, s).

Paso 5: 2-(4-fluoro-fenil)-6-nitro-5-[[trifluoro-metil]-sulfonil]-oxi]-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo

20 A una mezcla helada agitada del 2-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-6-nitro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (4.915 gramos, 14.84 milimoles), y 4-(dimetil-amino)-piridina (0.181 gramos, 1.484 milimoles) en dicloro-metano anhidro (130 mililitros) bajo nitrógeno, se le agregó trietil-amina (3.10 mililitros, 22.26 milimoles), seguida por anhídrido trifluoro-metan-sulfónico (3.76 mililitros,
 25

22.26 milimoles). Después de 50 minutos a 0°C, se agregó agua, y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con más dicloro-metano, y los orgánicos combinados se lavaron con HCl 2M y agua. Los orgánicos se secaron mediante un tubo de filtración hidrofóbica, y se evaporaron, para dar el 2-(4-fluoro-fenil)-6-nitro-5-[[trifluoro-metil]-sulfonil]-oxi-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo. LCMS (m/z , ES^+) = 481 ($M + NH_4$)⁺.

Paso 6: 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-nitro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo

El 2-(4-fluoro-fenil)-6-nitro-5-[[trifluoro-metil]-sulfonil]-oxi-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (7.12 gramos, 15.37 milimoles), ácido ciclopropil-borónico (2.19 gramos, 25.5 milimoles), fluoruro de potasio (3.26 gramos, 56.1 milimoles), bromuro de sodio (1.75 gramos, 17.01 milimoles), y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (0.85 gramos, 0.736 milimoles), se agitaron juntos bajo nitrógeno en una mezcla de tolueno (90 mililitros) y agua (2.25 mililitros), y se calentaron a 100°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó mediante un tubo de filtración hidrofóbica, y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea, eluyendo sobre gel de sílice con un gradiente del 0 al 5 por ciento de acetato de etilo en ciclohexano. Las fracciones que contenían al producto se evaporó al vacío, para dar el 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-nitro-1-benzo-furan-3-carboxilato de metilo. LCMS (m/z , ES^+) = 728 ($2M + NH_4$)⁺.

Paso 7: 6-amino-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo

Una solución del 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-nitro-1-benzo-furan-3-carboxilato de metilo (3.175 gramos, 8.94 milimoles) en acetato de etilo (250 mililitros) que contenía HCl 2M (17 gotas), se agitó con paladio al 10 por ciento sobre carbón (0.951 gramos, 0.894 milimoles) bajo una atmósfera de hidrógeno

a 21°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se evaporó al vacío, para dar un sólido color verde oscuro. Éste se disolvió en diclorometano, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se separó mediante una frita hidrofóbica, entonces se evaporó a sequedad, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea, eluyendo sobre gel de sílice con un gradiente del 0 al 30 por ciento de acetato de etilo en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar el 6-amino-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo. LCMS (m/z , ES^+) = 326 ($M+H^+$).

10 **Paso 8: 6-[bis-(metil-sulfonil)-amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo**

Una solución del 6-amino-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (1.96 gramos, 6.02 milimoles), y trietil-amina (2.52 mililitros, 18.07 milimoles) en dicloro-metano seco (40 mililitros), se enfrió (baño de hielo) hasta 0°C, y entonces se trató con cloruro de metan-sulfonilo (1.174 mililitros, 15.06 mili-moles). La reacción se agitó a 0°C (baño de hielo) durante 2 horas. Se agregó agua (100 mililitros), y los productos orgánicos se extrajeron 3 veces con dicloro-metano, se secaron utilizando una frita hidrofóbica, y se evaporaron a sequedad, para dar el 6-[bis-(metil-sulfonil)-amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo. LCMS (m/z , ES^+) = 482 ($M+H^+$).

15 **Paso 9: Ácido 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-[(metil-sulfonil)-amino]-1-benzofuran-3-carboxílico**

20 Una suspensión del 6-[bis-(metil-sulfonil)-amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (2.88 gramos, 5.98 milimoles) en etanol (50 mililitros) y agua (25 mililitros), se trató con hidróxido de potasio (6.71 gramos, 120 milimoles), y se calentó a reflujo durante 1 hora (la suspensión entró en solución con el calentamiento). La reacción se concentró al vacío, se

25

agregó agua (100 mililitros), y la solución se acidificó con HCl 2M (50 mililitros). El precipitado resultante se filtró, se lavó con HCl 0.5 M, y entonces se disolvió en metanol. Esta solución se evaporó a sequedad y se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno, para dar el ácido 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-[(metil-sulfonil)-amino]-1-benzofuran-3-carboxílico. LCMS (m/z , ES^+) = 390 ($M+H^+$).

Paso 10: 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida

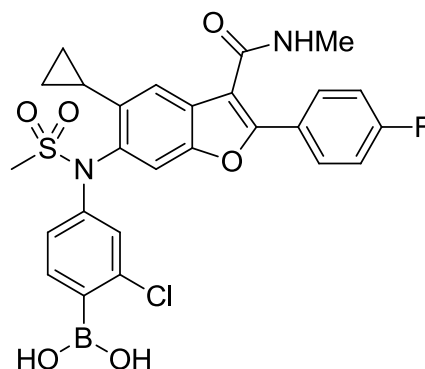
Una solución del ácido 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-[(metil-sulfonil)-amino]-1-benzofuran-3-carboxílico (2.52 gramos, 6.47 mili-moles), HATU (2.95 gramos, 7.77 milimoles), y trietil-amina (1.984 mililitros, 14.24 milimoles) en dicloro-metano seco (100 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y entonces se trató con metil-amina (16.18 mililitros, 32.4 milimoles). La solución se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 4 horas, durante cuyo tiempo, se formó un precipitado. La reacción se diluyó con diclorometano (300 mililitros) y una solución de bicarbonato de sodio (200 mililitros), y se agitó durante 10 minutos. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con dicloro-metano adicional (150 mililitros). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 mililitros), se secaron utilizando una frita hidrofóbica, y se evaporaron a sequedad, para dar un sólido grisáceo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (eluyendo con el 0 al 100 por ciento de acetato de etilo/ ciclohexano, seguido por el 10 por ciento de metanol/dicloro-metano), para dar un sólido blanco. El sólido se disolvió en metanol caliente-cloroformo (10 por ciento volumen/volumen), se absorbió previamente sobre gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 10 por ciento de metanol/ dicloro-metano), para dar la 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-[(metil-sulfonil)-amino]-1-benzofuran-3-carboxamida. 1H RMN (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 9.30 (br s, 1 H) 8.42 (q, 1 H) 7.88 - 7.98 (m, 2 H) 7.60 (s, 1 H) 7.37 (t, 2 H) 7.16 (s, 1 H) 3.06 (s, 3 H) 2.83 (d, 3 H) 2.23 - 2.36 (m, 1 H) 0.93 - 1.05 (m, 2 H) 0.65 - 0.74 (m, 2 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 403 (M⁺ H⁺).

Ejemplo 1: Ácido (2-cloro-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-fenil)-borónico

5

10



Paso 1: 6-(N-(3-cloro-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una mezcla de la 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (12.5 gramos, 31.1 milimoles), 2-cloro-4-fluoro-nitro-benceno (10.9 gramos, 62.1 milimoles), y carbonato de potasio (12.9 gramos, 93.0 milimoles) en 130 mililitros de 4:1 de DME/agua en un matraz sellado, se calentó a 100°C con agitación. Se estableció una reacción idéntica a la escala de 12.5 gramos en un segundo recipiente sellado. Los recipientes de reacción se mantuvieron a 100°C durante 70 horas, se enfriaron hasta la temperatura ambiente, y se agitaron durante 18 horas adicionales. Las mezclas de reacción combinadas se dividieron entre EtOAc (300 mililitros) y agua (600 mililitros), y las fases se separaron. La solución acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de 150 mililitros de EtOAc. Las soluciones en EtOAc combinadas se lavaron con salmuera medio-saturada (1 vez), salmuera saturada (1 vez), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a sequedad a presión reducida. El sólido color amarillo-café resultante se recristalizó a partir de EtOAc/éter, para dar el compuesto del título (22.3

gramos, 64 por ciento) como un sólido grisáceo. LCMS (m/z , ES^+) = 558 ($M+H^+$).

Paso 2: 6-(N-(4-amino-3-cloro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

5 Una solución de 6-(N-(3-cloro-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (11.0 gramos, 19.7 milimoles) en 1:1 de THF/MeOH (75 mililitros), se sometió a hidrogenación a 40 psi (2.8 kg/cm^2), en la presencia de platino sulfurado al 5 por ciento sobre carbón (0.560 gramos). Después de 4 horas, se agregó una porción adicional
10 del catalizador (0.250 gramos). Después de otras 16 horas, el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, el catalizador se removió mediante filtración a través de Celite, y el filtrado se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de hexano/EtOAc, para proporcionar el compuesto del título (10.3 gramos, 99 por ciento) como un sólido blanco. LCMS (m/z , ES^+) = 528 ($M+H^+$).

Paso 3: 6-(N-(4-bromo-3-cloro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

A un matraz de 1 litro, de 3 cuellos, equipado con un agitador mecánico,
15 se le agregó la 6-(N-(4-amino-3-cloro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (10.0 gramos, 18.9 milimoles), seguida por acetonitrilo (200 mililitros), y entonces se agregó HBr acuoso al 48 por ciento (200 mililitros). Resultó una suspensión grumosa espesa, la cual se agitó vigorosamente durante 30 minutos, para proporcionar una suspensión
20 más uniforme. El recipiente de reacción se enfrió en un baño de agua helada durante 30 minutos, y la mezcla se trató con una solución de nitrito de sodio (1.96 gramos, 28.4 milimoles) en agua (20 mililitros), por medio de un embudo de adición, durante 5 minutos. La suspensión amarilla resultante se agitó en el
25 baño de hielo durante 1.5 horas, y entonces se trató con CuBr (4.1 gramos,

28.4 milimoles) en pequeñas porciones durante 5 minutos. Esto proporcionó una solución color café oscuro que se calentó a 60°C (temperatura interna) con agitación continua. Después de 40 minutos a una temperatura elevada, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en una mezcla en rápida agitación de bisulfito de sodio acuoso al 5 por ciento (600 mililitros), y EtOAc (800 mililitros). Las fases se separaron, y la solución acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de 150 mililitros de EtOAc. Las soluciones en EtOAc combinadas se lavaron con bisulfito de sodio acuoso al 5 por ciento (150 mililitros, 2 veces), bicarbonato de sodio acuoso saturado (300 mililitros, 2 veces), salmuera saturada (200 mililitros, 1 vez), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a sequedad a presión reducida, para dar una espuma amarilla. Este material se sometió a cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, gradiente desde 9:1 de hexano/EtOAc hasta EtOAc). Durante la concentración de las fracciones puras se cristalizó un sólido blanco. Después de concentrar hasta obtener una suspensión espesa, la mezcla se diluyó con 150 mililitros de hexano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se recolectó mediante filtración en un embudo fritado mediano, y se secó al vacío, para proporcionar el compuesto del título (8.55 gramos, 76 por ciento) como un sólido cristalino blanco. LCMS (m/z , ES^+) = 591, 593 ($M+H^+$).

Paso 4: Ácido (2-cloro-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-fenil)-borónico

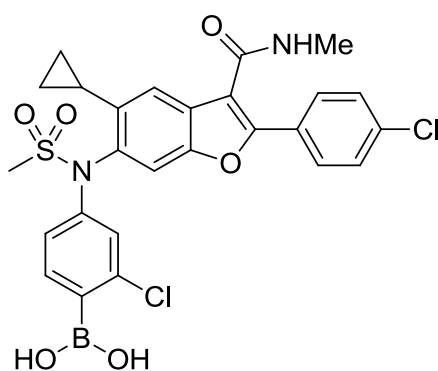
A un matraz con tapa de rosca, de 350 mililitros, equipado con un agitador magnético, se le agregaron la 6-(N-(4-bromo-3-cloro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (8.54 gramos, 14.4 milimoles), bis-(pinacolato)-diboro (18.3 gramos, 72.1 milimoles), acetato de potasio (7.08 gramos, 72.1 milimoles), complejo de Pd(II)-(dppf)Cl₂ / dicloro-metano (0.589 gramos, 0.721 milimoles), y 1,4-dioxano

anhidro (150 mililitros). La mezcla se salpicó con nitrógeno durante 10 minutos. El recipiente se selló y se calentó en un baño de aceite a 80°C con agitación. Después de 4 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc (400 mililitros). La solución negra resultante se lavó con agua (2 veces), salmuera saturada (1 vez), y se secó sobre sulfato de sodio. Mientras se agitaba con sulfato de sodio, se agregó Celite para facilitar la remoción del material negro insoluble que permaneció suspendido en solución. La mezcla se filtró a través de una frita mediana, para proporcionar un filtrado color dorado-café que se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en 300 mililitros de tetrahidrofurano (THF), y la solución resultante se enfrió en un baño de agua helada. La solución se trató con HCl acuoso 1N (120 mililitros), seguido por peryodato de sodio (46.3 gramos, 216 milimoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos, y entonces se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla se dividió entre agua y EtOAc, y las fases se separaron. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 veces). Las soluciones en EtOAc combinadas se lavaron con bisulfito de sodio acuoso al 5 por ciento (4 veces), salmuera saturada (2 veces), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, gradiente en 2 partes: dicloro-metano hasta EtOAc durante 15 minutos, entonces se cambiaron los solventes hasta A = 9:1 de DCM/MeOH, B = DCM; gradiente desde el 100 por ciento de B hasta el 65 por ciento de A en 4 minutos, entonces el 65 por ciento de A isocrática en 15 minutos), para dar una espuma bronceada clara (7.28 gramos). Este material se disolvió en acetonitrilo (75 mililitros), y la solución se agitó con la adición rápida por goteo de HCl acuoso 0.25 N (175 mililitros) durante un período de 20 minutos. Se produjo una suspensión blanca, la cual se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, el sólido se recolectó mediante filtración en un embudo fritado mediano. La torta del filtro se

lavó con agua (2 veces), se secó al aire con succión durante 30 minutos, y entonces se secó al vacío durante la noche, para proporcionar el compuesto del título (5.90 gramos, 74 por ciento) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7.90 - 7.97 (m, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 7.29 - 7.41 (m, 4 H) 7.26 (t, 2 H) 3.34 (s, 3 H) 2.95 (s, 3 H) 2.07 - 2.17 (m, 1 H) 0.69 - 1.08 (m, 3 H) 0.49 (br s, 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 557 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 2: Ácido (2-cloro-4-(N-(2-(4-cloro-fenil)-5-ciclo-propil-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-fenil)-borónico

10



Paso 1: 6-(N-(3-cloro-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

15

20

25

Una mezcla de la 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-N-metil-6-(metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (2.00 gramos, 4.77 mili-moles), 2-chloro-4-fluoro-nitro-benceno (1.68 gramos, 9.55 mili-moles), y carbonato de potasio (1.98 gramos, 14.3 milimoles) en 4:1 de DME/agua (20 mililitros) en un recipiente sellado, se calentó a 100°C con agitación. Después de 18 horas, la mezcla se trató con una porción de 2.00 gramos adicionales de carbonato de potasio, se calentó a 100°C durante otras 15 horas, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua. Después de separar las fases, la porción acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de EtOAc. Las soluciones en EtOAc combinadas se lavaron con agua (2 veces), salmuera (1 vez), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a sequedad a presión reducida. El material crudo se sometió a

cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, gradiente desde dicloro-metano hasta 7:3 de DCM/EtOAc), para proporcionar una espuma amarilla pegajosa. Este material se cristalizó a partir de hexano/EtOAc, para dar el compuesto del título (1.78 gramos, 65 por ciento) como un sólido amarillo claro. LCMS (m/z , ES^+) = 574 ($M+H^+$).

Paso 2: 6-(N-(4-amino-3-cloro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una solución de la 6-(N-(3-cloro-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (0.500 gramos, 0.870 milimoles) en 3:1 de MeOH/THF (30 mililitros), se sometió a hidrogenación a 45 psi (3.15 kg/cm^2) en la presencia de platino sulfurado al 5 por ciento sobre carbón (50 miligramos). Después de 18 horas, el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, el catalizador se removió mediante filtración a través de Celite, y el filtrado se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de hexano / EtOAc, para proporcionar el compuesto del título (0.45 gramos, 95 por ciento) como un sólido grisáceo. LCMS (m/z , ES^+) = 544 ($M+H^+$).

Paso 3: 6-(N-(4-bromo-3-cloro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una suspensión agitada de la 6-(N-(4-amino-3-cloro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (0.421 gramos, 0.773 milimoles) en 25 mililitros de acetonitrilo, se trató con 25 mililitros de HBr acuoso al 48 por ciento, y la suspensión resultante se enfrió en un baño de agua helada. A la mezcla se le agregó una solución de nitrito de sodio (0.056 gramos, 0.812 milimoles) en 2 mililitros de agua. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, se agregó una porción adicional de 14 miligramos de nitrito de sodio en 1 mililitro de agua. Después de agitar a 0°C durante otros 30 minutos, la mezcla se trató con CuBr (0.130 gramos, 0.906 milimoles) en

cuatro porciones durante 5 minutos. La mezcla se calentó a 60°C durante 30 minutos, y entonces se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc y bisulfito de sodio acuoso al 5 por ciento. La solución de EtOAc se lavó con bisulfito de sodio acuoso al 5 por ciento (2 veces), bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 veces), salmuera (1 vez), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, gradiente desde hexano hasta 3:7 de hexano/EtOAc), seguida por recristalización a partir de hexano/EtOAc, para dar el compuesto del título (0.212 gramos, 45 por ciento) como un sólido blanco. LCMS (m/z , ES^+) = 609 ($M+H^+$).

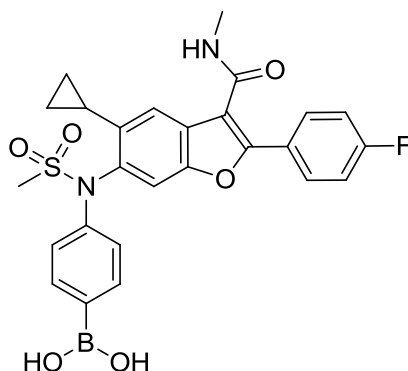
Paso 4: Ácido (2-cloro-4-(N-(2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-fenil)-borónico

Una mezcla de 6-(N-(4-bromo-3-cloro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (0.205 gramos, 0.337 milimoles), bis-(pinacolato)-diboro (0.428 gramos, 1.69 milimoles), acetato de potasio (0.165 gramos, 1.69 milimoles), y complejo de Pd(II)-(dppf)Cl₂ / diclorometano (0.0138 gramos, 0.017 milimoles) en 1,4-dioxano anhidro (4 mililitros) en un tubo sellado, se salpicó con nitrógeno durante 10 minutos. El recipiente se selló y se calentó en un baño de aceite a 80°C con agitación. Después de 4 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc. La solución resultante se lavó con agua (2 veces), salmuera saturada (1 vez), y se secó sobre sulfato de sodio. Mientras se agitaba con sulfato de sodio, se agregó Celite para facilitar la remoción del material negro insoluble, el cual permaneció suspendido en solución. La mezcla se filtró a través de una frita mediana, para proporcionar un filtrado color dorado-café que se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en 10 mililitros de tetrahidrofurano (THF), y la solución resultante se enfrió en un baño de agua helada. La solución

se trató con HCl acuoso 1N (4 mililitros), seguido por peryodato de sodio (1.08 gramos, 5.05 milimoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos, y entonces se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla se dividió entre agua y EtOAc, y las fases se separaron. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 veces). Las soluciones en EtOAc combinadas se lavaron con bisulfito de sodio acuoso al 5 por ciento (4 veces), salmuera saturada (2 veces), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, gradiente en 2 partes: dicloro-metano hasta EtOAc durante 15 minutos, entonces se cambiaron los solventes hasta A = 9:1 de DCM/MeOH, B = DCM; gradiente desde el 100 por ciento de B hasta el 65 por ciento de A en 4 minutos, entonces el 65 por ciento de A isocrática en 15 minutos), para dar una espuma bronceada clara (0.142 gramos). Este material se disolvió en acetonitrilo (3 mililitros), y la solución se agitó con la adición por goteo de HCl acuoso 0.25 N (10 mililitros) durante un período de 20 minutos. Se produjo una suspensión blanca, la cual se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, el sólido se recolectó mediante filtración en un embudo fritado mediano. La torta del filtro se lavó con agua (2 veces), se secó al aire con succión durante 30 minutos, y entonces se secó al vacío durante la noche, para proporcionar el compuesto del título (0.119 gramos, 62 por ciento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.50 (q, 1 H) 8.32 (s, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 7.92 (d, 2 H) 7.62 (d, 2 H) 7.30 - 7.45 (m, 3 H) 7.19 (s, 1 H) 3.40 (s, 3 H) 2.83 (d, 3 H) 2.06 - 2.16 (m, 1 H) 0.72 - 1.07 (m, 3 H) 0.52 (br s, 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 573 (M+H⁺).

Ejemplo 3: Ácido 4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-fenil-borónico

5



Paso 1: 6-(N-(4-bromo-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

10

Una mezcla de 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-[(metil-sulfonil)-amino]-1-benzofuran-3-carboxamida (500 miligramos, 1.244 milimoles), ácido 4-bromo-fenil-borónico (1.5 gramos, 7.464 mili-moles), monohidrato de acetato de cobre(II) (372 miligramos, 1.866 milimoles), trietil-amina (252 miligramos, 2.488 milimoles), y tamices moleculares de 4 Å (1 gramo) en dicloro-metano (160 mililitros), se agitó durante 2 días. La solución se filtró, se concentró a sequedad, y se purificó mediante cromatografía en columna, para proporcionar la 6-(N-(4-bromo-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (180 miligramos, 0.323 milimoles, 26 por ciento de rendimiento) como un sólido color café. LCMS (m/z , ES^+) = 557, 559 ($M+H^+$).

15

Paso 2: 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida

20

Una suspensión de la 6-(N-(4-bromo-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (150 miligramos, 0.269 milimoles), acetato de potasio (80 mili-gramos, 0.807 milimoles), bis-(pinacolato)-diboro (205 miligramos, 0.807 milimoles), y complejo de Pd(dppf)Cl₂ / dicloro-metano (22 miligramos, 0.027 milimoles) en 1,4-dioxano (20 mililitros), se mantuvo a 95°C con agitación durante la noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se concentró a sequedad, y se purificó

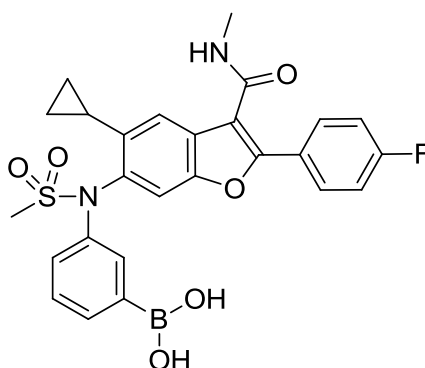
25

mediante cromatografía en columna, para proporcionar la 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (152 miligramos, 0.251 milimoles, 94 por ciento de rendimiento) como un sólido color café. LCMS (m/z , ES^+) = 605 (M+H+)

Paso 3: Ácido 4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-fenil-borónico

Una suspensión de la 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (152 miligramos, 0.251 mili-moles), ácido bencen-borónico soportado por polímero (480 mili-gramos, 1.255 milimoles), y HCl acuoso 5N (0.35 mililitros, 1.757 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (15 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La solución se filtró, se concentró a sequedad, y se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el ácido 4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-fenil-borónico (45 miligramos, 0.086 milimoles, 34 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (METANOL- d_4) δ : 7.98 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.10 - 0.37 (m, 4H). LCMS (m/z , ES^+) = 523 (M+H+)

Ejemplo 4: Ácido 3-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-fenil-borónico



Paso 1: 6-(N-(3-bromo-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una mezcla de la 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-[(metil-sulfonil)-amino]-1-benzofuran-3-carboxamida (500 miligramos, 1.24 milimoles), ácido 3-bromo-fenil-borónico (1.5 gramos, 7.46 mili-moles), monohidrato de acetato de cobre(II) (372 miligramos, 1.87 milimoles), trietil-amina (252 miligramos, 2.49 milimoles), y tamices moleculares de 4 Å (1 gramo) en dicloro-metano (160 mililitros), se agitó durante 2 días. El sólido se filtró, el filtrado se concentró a sequedad, y se purificó mediante cromatografía en columna, para proporcionar la 6-(N-(3-bromo-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (270 miligramos, 0.48 milimoles, rendimiento del 39 por ciento) como un sólido color café. LCMS (m/z , ES^+) = 557, 559 ($M+H^+$).

Paso 2: 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida

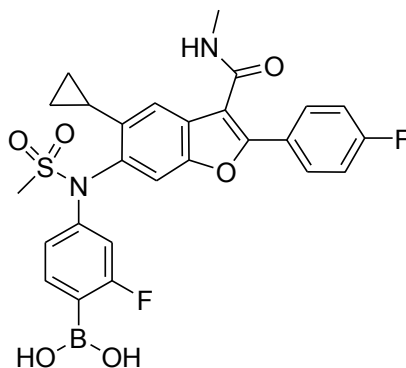
Una suspensión de la 6-(N-(3-bromo-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (240 miligramos, 0.43 milimoles), acetato de potasio (128 mili-gramos, 1.29 milimoles), bis-(pinacolato)-diboro (328 miligramos, 1.29 milimoles), y complejo de Pd(dppf)Cl₂/dicloro-metano (35 mili-gramos, 0.043 milimoles) en 1,4-dioxano (20 mililitros), se mantuvo a 95°C con agitación durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se filtró. El filtrado se concentró a sequedad, y se purificó mediante cromatografía en columna, para proporcionar la 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(N-(3-(4,4,5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (269 mili-gramos, 0.45 milimoles, 92 por ciento de rendimiento) como un sólido color café. LCMS (m/z , ES^+) = 605 ($M+H^+$)

Paso 3: Ácido 3-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-

benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-fenil-borónico

Una suspensión de la 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (269 miligramos, 0.45 mili-moles), ácido bencen-borónico soportado por polímero (770 miligramos, 2.23 milimoles), y HCl acuoso 5N (0.62 mililitros, 3.12 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (15 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró a sequedad, y se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el ácido 3-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-fenil-borónico (41 miligramos, 0.078 milimoles, 17 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (METANOL-d₄) δ 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.77 - 7.38 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.29 - 2.25 (m, 1H), 1.10 - 0.37 (m, 4H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 523 (M+H⁺).

Ejemplo 5: Ácido 4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-fluoro-fenil-borónico



Paso 1: 5-ciclopropil-6-(N-(3-fluoro-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una suspensión del 2,4-difluoro-1-nitro-benceno (261 mili-gramos, 1.64 milimoles), y 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-[(metil-sulfonil)-amino]-1-benzofuran-3-carboxamida (600 miligramos, 1.49 milimoles) en dimetoxi-etano (0.8 mililitros) y agua (0.2 mili-litros), se trató con carbonato de potasio (616.86

miligramos, 4.47 milimoles), y se calentó a 100°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna, para proporcionar la 5-ciclopropil-6-(N-(3-fluoro-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (230 miligramos, 0.43 milimoles, 29 por ciento de rendimiento) como un polvo amarillo. LCMS (m/z , ES^+) = 542 (M+H+)

Paso 2: 6-(N-(4-amino-3-fluoro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una mezcla de 5-ciclopropil-6-(N-(3-fluoro-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (230 miligramos, 0.43 milimoles), y cloruro estanoico (291 miligramos, 1.29 milimoles) en acetato de etilo (5 mililitros) y etanol (5 mililitros), se mantuvo a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró a sequedad, y se purificó mediante cromatografía en columna, para proporcionar la 6-(N-(4-amino-3-fluoro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (200 miligramos, 0.39 milimoles, 90 por ciento de rendimiento) como un polvo amarillo. LCMS (m/z , ES^+) = 512 (M+H+)

Paso 3: 6-(N-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una suspensión de la 6-(N-(4-amino-3-fluoro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (200 miligramos, 0.39 milimoles) en acetonitrilo (5 mililitros), y una solución acuosa de bromuro de hidrógeno (5 mililitros), se trató con una solución acuosa de nitrito de sodio (29.6 miligramos, 0.43 milimoles) a 0°C con agitación durante 0.5 horas. Entonces se agregó en porciones bromuro cuproso (64.3 miligramos, 0.45 milimoles) a la solución a 0°C, y se calentó a reflujo durante 2 horas. La

solución se enfrió a temperatura ambiente, y se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró a sequedad, y se purificó mediante cromatografía en columna, para proporcionar la 6-(N-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (140 miligramos, 0.24 milimoles, 61 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (m/z , ES^+) = 575, 577 ($M+H^+$)

Paso 4: 5-ciclopropil-6-(N-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

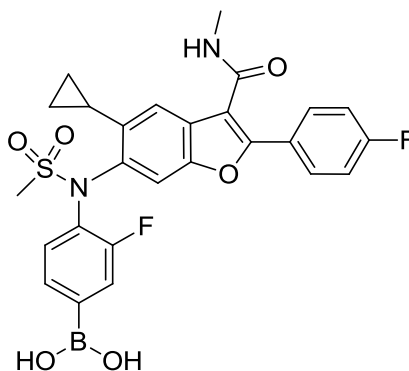
Una suspensión de la 6-(N-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (140 miligramos, 0.24 milimoles), y bis-(pinacolato)-diboro (914 miligramos, 3.60 milimoles) en dioxano anhidro (5 mililitros), se trató con $PdCl_2(dppf)$ (19.6 miligramos, 0.024 milimoles), acetato de potasio (47.04 miligramos, 0.48 milimoles), y se mantuvo bajo N_2 con agitación a 90°C durante 4 horas. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró a sequedad, y se purificó mediante cromatografía en columna, para proporcionar la 5-ciclopropil-6-(N-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (140 miligramos, 0.22 milimoles, 56 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (m/z , ES^+) = 623($M+H^+$)

Paso 5: Ácido 4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-fluoro-fenil-borónico

Una solución de la 5-ciclopropil-6-(N-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (140 miligramos, 0.22 mili-moles), y HCl acuoso 1N (2 mililitros)

en tetrahidrofurano (THF) anhidro (10 mililitros), se trató con ácido bencen-
borónico soportado por polímero (5,000 miligramos), y se agitó a temperatura
ambiente durante 24 horas. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua.
La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se
concentró a sequedad, y se purificó mediante HPLC en fase inversa, para
proporcionar el ácido 4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-
benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-fluoro-fenil-borónico (50 miligramos, 0.092
milimoles, 42 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (300
MHz, METANOL-d₄) δ 7.96 (dd, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.45-7.15 (m, 6H), 3.43 (s,
3H), 2.96 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.01-0.52 (m, 4H). LCMS (m/z, ES⁺) = 541
(M+H⁺).

Ejemplo 6: Ácido 4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-3-fluoro-fenil-borónico



Paso 1: 5-ciclopropil-6-(N-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una mezcla de 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-[(metil-sulfonil)-
amino]-1-benzofuran-3-carboxamida (402 miligramos, 1 mili-mol), 1,2-difluoro-4-
nitro-benceno (318 miligramos, 2 mili-moles), y carbonato de potasio (414
miligramos, 3 milimoles) en 1,2-dimetoxi-etano (20 mililitros) y agua (5 mililitros),
se calentó a 100°C durante 48 horas. La solución se enfrió a temperatura
ambiente, y se concentró, se diluyó con acetato de etilo (50 mililitros), y se lavó
con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se

concentró a sequedad, y se purificó mediante cromatografía en columna, para proporcionar la 5-ciclopropil-6-(N-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (420 miligramos, 0.77 milimoles, 77 por ciento de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (m/z , ES^+) = 542 (M+H+)

Paso 2: 6-(N-(4-amino-2-fluoro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una suspensión de la 5-ciclopropil-6-(N-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (420 miligramos, 0.77 milimoles), y dihidrato de cloruro de estaño(II) (519 miligramos, 2.31 milimoles) en acetato de etilo (15 mililitros) y etanol (15 mililitros), se calentó a 80°C durante 2 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró, se diluyó con acetato de etilo (50 mililitros), y se lavó con una solución de carbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró a sequedad, y se purificó mediante cromatografía en columna, para proporcionar la 6-(N-(4-amino-2-fluoro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (360 miligramos, 0.7 milimoles, 91 por ciento de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (m/z , ES^+) = 512 (M+H+).

Paso 3: 6-(N-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

A una solución de la 6-(N-(4-amino-2-fluoro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (360 miligramos, 0.7 milimoles) en acetonitrilo (20 mililitros), se le agregó ácido bromhídrico (5 mililitros, al 40 por ciento en agua), seguido por nitrito de sodio (49 miligramos, 0.77 milimoles en 2 mililitros de agua) por goteo a 0°C. Después de agitar durante 10 minutos a 0°C, se agregó bromuro cuproso (115 miligramos, 0.8 milimoles). La mezcla se calentó a 80°C, y se agitó durante 1 hora. La mezcla

se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con agua (20 mililitros). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mililitros, 3 veces), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró a sequedad, y se purificó mediante cromatografía en columna, para proporcionar la 6-(N-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (240 miligramos, 0.42 milimoles, 60 por ciento de rendimiento) como un sólido grisáceo. LCMS (m/z , ES^+) = 575, 577 ($M+H^+$).

Paso 4: 5-ciclopropil-6-(N-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

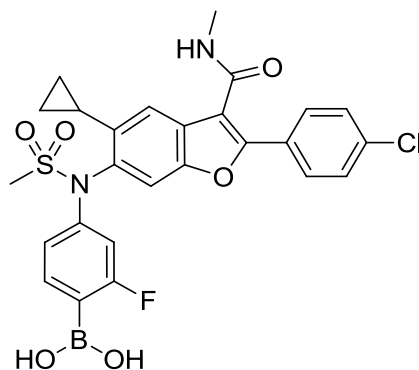
Una suspensión de la 6-(N-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (240 miligramos, 0.42 milimoles), acetato de potasio (123 miligramos, 1.26 milimoles), bis-(pinacolato)-diboro (533 miligramos, 2.1 milimoles), y $PdCl_2(dppf)$ (68.5 miligramos, 0.084 milimoles) en 1,4-dioxano (30 mililitros), se calentó a 100°C bajo nitrógeno con agitación durante 16 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna, para proporcionar la 5-ciclopropil-6-(N-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (200 miligramos, 0.32 milimoles, 76 por ciento de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (m/z , ES^+) = 623 ($M+H^+$).

Paso 5: Ácido 4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-3-fluoro-fenil-borónico

Una suspensión de la 5-ciclopropil-6-(N-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (200 miligramos, 0.32 milimoles), ácido bencenborónico soportado por polímero (600 miligramos, 1.60 milimoles), y HCl acuoso

5N (0.45 mililitros, 2.24 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución se filtró, se concentró a sequedad, y se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el ácido 4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-3-fluoro-fenil-borónico (61 miligramos, 0.11 milimoles, 35 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (METANOL- d_4) δ 8.03 (s, 1H), 7.97 – 7.79 (m, 2H), 7.57 (dd, 3H), 7.24 (dd, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.42 (s, 1H), 1.00 (d, 2H), 0.69 (s, 2H). LCMS (m/z , ES^+) = 541 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10 **Ejemplo 7: Ácido 4-(N-(2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-fluoro-fenil-borónico**



15 **Paso 1: 6-(N-(4-(benciloxi)-3-fluoro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-N-metil-benzofuran-3-carboxamida**

Una mezcla de la 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-N-metil-6-(metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (2.0 gramos, 4.77 mili-moles), ácido (4-(benciloxi)-3-fluoro-fenil)-borónico (1.762 gramos, 7.16 milimoles), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.301 gramos, 7.16 milimoles), trietil-amina (3.33 mililitros, 23.87 milimoles), y tamices moleculares de 3 Å en polvo (2 gramos) en CH_2Cl_2 (60 mililitros), se agitó en un matraz abierto al aire y equipado con un tubo de secado. Después de 12 horas, la mezcla se trató con ácido (4-(benciloxi)-3-fluoro-fenil)-borónico adicional (1.762 gramos, 7.16 milimoles), y $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.301 gramos, 7.16 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se

diluyó con CH_2Cl_2 , se filtró a través de Celite, y el filtrado color café oscuro se concentró a sequedad. El material crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (del 0 al 4 por ciento de $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), para proporcionar el compuesto deseado, el cual se purificó
 5 además mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice eluida (del 0 al 40 por ciento de $\text{EtOAc}/\text{hexano}$), para dar el compuesto deseado como un sólido bronceado claro (406 miligramos, 14 por ciento). LCMS (m/z , ES^+) = 619 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Paso 2: 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-6-(N-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-metil-sulfonamido)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida
 10

La 6-(N-(4-(benciloxi)-3-fluoro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (350 miligramos, 0.565 milimoles) se disolvió en acetato de etilo (8.0 mililitros) y etanol (8.0 mililitros). Se agregó Pd/C al 10 por ciento (30.1 miligramos, 0.283 milimoles), seguido por la adición de H_2 (1 atmósfera, globo). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a sequedad, y se enjuagó dos veces con hexano, para dar el producto deseado como un sólido blanco, el cual se utilizó sin mayor purificación. LCMS (m/z , ES^+) = 529 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Paso 3: Trifluoro-metan-sulfonato de 4-(N-(2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-fluoro-fenilo
 15

Se agregó por goteo Tf_2O (0.157 mililitros, 0.930 milimoles) en CH_2Cl_2 (1 mililitro) a una suspensión de la 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-6-(N-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-metil-sulfonamido)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (328
 20 miligramos, 0.620 milimoles), y piridina (0.251 mililitros, 3.10 milimoles) en CH_2Cl_2 (5 mililitros) bajo N_2 a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y entonces se agregó agua. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre
 25

Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron a presión reducida, y se purificaron mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice eluida (del 0 al 40 por ciento de EtOAc/hexano), para dar el compuesto deseado como un sólido blanco (410 miligramos, 83 por ciento de rendimiento). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 661 (M+H⁺).

5

Paso 4: 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-6-(N-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

10

Una mezcla del trifluoro-metan-sulfonato de 4-(N-(2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-fluoro-fenilo (170 miligramos, 0.257 milimoles), acetato de potasio (76 miligramos, 0.772 milimoles), bis-(pinacolato)-diboro (98 miligramos, 0.386 milimoles), y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (10.50 miligramos, 0.013 milimoles) en 1,4-dioxano (2.0 mililitros), se calentó a 80°C en un tubo sellado bajo N₂ durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de un cojín de gel de sílice y Celite. El filtrado se concentró a sequedad, para dar el producto crudo como una espuma bronceada, la cual se utilizó sin mayor purificación. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 639 (M+H⁺).

15

Paso 5: Ácido (4-(N-(2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-fluoro-fenil)-borónico

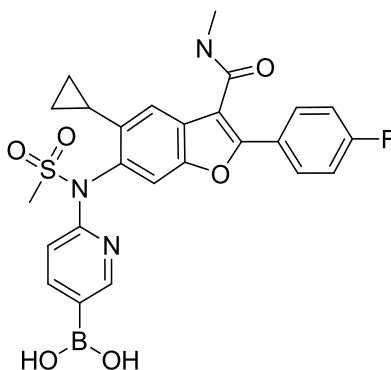
20

Se agregó peryodato de sodio (549 miligramos, 2.57 mili-moles) a una mezcla de la 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-6-(N-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (164 miligramos, 0.257 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (6 mililitros), y HCl 1N (3.21 mililitros, 3.21 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se agregaron EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 veces), y las fases orgánicas combinadas se

25

lavarón con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 10 por ciento, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento), para dar el compuesto del título como un sólido blanco (80 miligramos, 56 por ciento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.52 (q, 1 H) 8.23 (br. s. 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.94 (d, 2 H) 7.64 (d, 2 H) 7.55 (t, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.07 - 7.10 (m, 1 H) 3.45 (s, 4 H) 2.85 (d, 3 H) 2.04 - 2.15 (m, 1 H) 1.00 (br. s. 1 H) 0.82 (d, 2 H) 0.54 (br. s. 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 557 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 8: Ácido 6-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-piridin-3-il-borónico



Paso 1: 6-(N-(5-bromo-piridin-2-il)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

A una solución de la 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-[(metil-sulfonil)-amino]-1-benzofuran-3-carboxamida (400 miligramos, 1.00 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (5 mililitros) a 0°C , se le agregó bis-(trimetil-silil)-amida de litio (1.5 mililitros, 1.50 milimoles). Después de 1 hora, se agregó 5-bromo-2-fluoro-piridina (350 miligramos, 2.00 milimoles), y se mantuvo la agitación a 80°C durante 16 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo (50 mililitros, 3 veces). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a sequedad a presión reducida. El material

crudo se purificó mediante cromatografía en columna, para proporcionar la 6-(N-(5-bromo-piridin-2-il)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (430 miligramos, 0.775 milimoles, 77.5 por ciento de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (m/z , ES^+) = 559 ($M+H^+$).

Paso 2: 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(N-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida

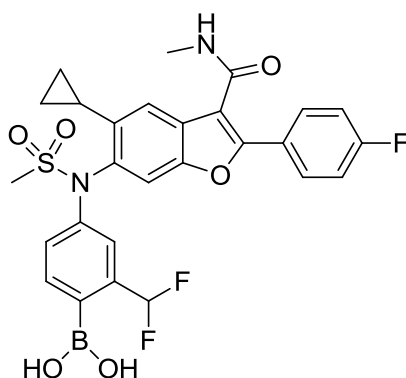
Una suspensión de la 6-(N-(5-bromo-piridin-2-il)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (400 miligramos, 0.72 milimoles), acetato de potasio (210 miligramos, 2.14 milimoles), bis-(pinacolato)-diboro (2,721 miligramos, 10.71 milimoles), y $PdCl_2(dppf)$ (58 miligramos, 0.071 milimoles) en 1,4-dioxano (10 mililitros) en un recipiente de presión de vidrio de paredes gruesas, se mantuvo a 90°C con agitación durante 16 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró. Los filtrados se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna, para proporcionar la 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(N-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (320 miligramos, 0.53 milimoles, 74 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (m/z , ES^+) = 606 ($M+H^+$).

Paso 3: Ácido 6-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-piridin-3-il)-borónico

Una suspensión de la 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(N-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (320 miligramos, 0.53 milimoles), ácido bencen-borónico soportado por polímero (862 miligramos, 2.65 milimoles), y HCl acuoso 5N (0.74 mililitros, 3.78 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La solución se filtró, se concentró a sequedad, y se purificó mediante HPLC en fase inversa, para

proporcionar el ácido 6-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-piridin-3-il)-borónico (80 miligramos, 0.153 milimoles, 29 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, METANOL- d_4) δ 8.36 (s, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.25 -7.1 (m, 3H), 6.90-6.87 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.07 -1.03 (m, 2H), 0.70 (m, 2H). LCMS (m/z, ES+) =524 (M+H+).

Ejemplo 9: Ácido (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-(difluoro-metil)-fenil)-borónico



Paso 1: 2-(difluoro-metil)-4-fluoro-1-nitro-benceno

El trifluoruro de dietil-amino-azufre (0.78 mililitros, 5.91 milimoles) se agregó lentamente a una solución a 0°C de 5-fluoro-2-nitro-benzaldehído (1 gramo, 5.91 milimoles) en dicloro-metano (30 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0°C, durante 2.5 horas a temperatura ambiente, se enfrió a 0°C, y se apagó mediante la adición lenta de NaHCO_3 acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con dicloro-metano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se evaporaron, para proporcionar el 2-(difluoro-metil)-4-fluoro-1-nitro-benceno (1.13 gramos, cuantitativo) como un líquido color café. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 8.26 (dd, 1 H), 7.60 (dd, 1 H), 7.28 - 7.56 (m, 2 H).

Paso 2: 5-ciclopropil-6-(N-(3-(difluoro-metil)-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una solución de la 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (1.00 gramos, 2.49 milimoles), 2-(difluoro-metil)-4-fluoro-1-nitro-benceno (1.13 gramos, 5.91 milimoles), y K_2CO_3 (0.85 gramos, 6.15 milimoles) en HMPA (6.2 mililitros), se agitó a 60°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 80 por ciento de EtOAc / hexanos), para proporcionar el compuesto del título (1.45 gramos, 97 por ciento) como un sólido amarillo. LCMS (m/z , ES^+) = 574.3 ($M+H^+$).

Paso 3: 6-(N-(4-amino-3-(difluoro-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una solución de la 5-ciclopropil-6-(N-(3-(difluoro-metil)-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (1.45 gramos, 2.53 milimoles) y Pd/C al 10 por ciento (catalítico) en metanol (15 mililitros), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (20 psi (1.4 kg/cm²)) durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 50 por ciento de EtOAc/hexanos), para proporcionar el compuesto del título (0.87 gramos, 63 por ciento) como un sólido blanco. LCMS (m/z , ES^+) = 544.3 ($M+H^+$).

Paso 4: 6-(N-(4-bromo-3-(difluoro-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

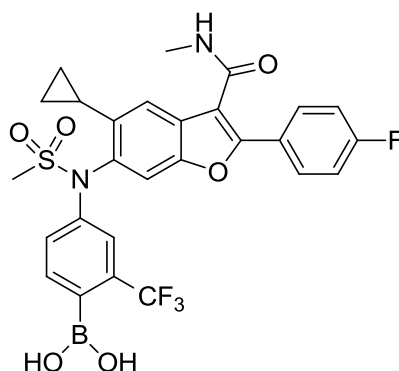
Se agregó nitrito de sodio (0.12 gramos, 1.75 milimoles) a una solución a 0°C de la 6-(N-(4-amino-3-(difluoro-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (0.87 gramos, 1.59 milimoles) en acetonitrilo (10 mililitros) y HBr acuoso (48 por ciento) (10 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C, y se agregó bromuro de cobre (I) (0.27 gramos, 1.91 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 2 horas, y se diluyó con EtOAc y agua. La

capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 50 por ciento de EtOAc / hexanos), para proporcionar el compuesto del título (0.38 gramos, 39 por ciento) como una espuma blanca. LCMS (m/z , ES^+) = 607, 609 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 **Paso 5: Ácido (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-(difluoro-metil)-fenil)-borónico**

Una solución de la 6-(N-(4-bromo-3-(difluoro-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (0.20 gramos, 0.33 milimoles), acetato de potasio (0.13 gramos, 1.32 milimoles),
 10 aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0.027 gramos, 0.033 milimoles), y bis-(pinacolato)-diboro (0.25 gramos, 0.99 milimoles) en 1,4-dioxano (4.12 mililitros), se desgasificó, se purgó con nitrógeno, y se calentó a 80°C durante 3 horas 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, se filtró a través de Celite, y se evaporó. El residuo color café se disolvió en 10 mililitros de tetrahidrofurano (THF), y 5 mililitros de HCl 1M. Se agregó NaIO_4 (0.56 gramos, 2.63 milimoles), y la suspensión se agitó durante 1 hora, y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en fase
 15 inversa (del 5 al 100 por ciento de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (ácido fórmico al 0.1 por ciento)), para proporcionar el compuesto del título (0.085 gramos, 45 por ciento) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{METANOL-}d_4$) δ ppm 7.90 - 7.97 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.43 - 7.61 (m, 3 H), 7.30 (s, 1 H), 7.21 - 7.29 (m, 2 H), 6.65 - 7.01 (m, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 2.08 - 2.21 (m, 1 H), 0.35 - 1.10 (m, 4 H).
 20 LCMS (m/z , ES^+) = 573.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 10: Ácido (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-(trifluoro-metil)-fenil)-borónico



5

Paso 1: 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(N-(4-nitro-3-(trifluoro-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida

Una solución de la 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (1.00 gramos, 2.49 milimoles), 4-fluoro-1-nitro-2-(trifluoro-metil)-benceno (1.04 gramos, 4.97 milimoles), y K_2CO_3 (1.03 gramos, 7.45 milimoles) en HMPA (6.2 mililitros), se agitó a 60°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 50 por ciento de EtOAc / hexanos), para proporcionar el compuesto del título (1.37 gramos, 93 por ciento) como un sólido color naranja. LCMS (m/z , ES^+) = 592.2 ($M+H^+$).

15

Paso 2: 6-(N-(4-amino-3-(trifluoro-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una solución de la 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(N-(4-nitro-3-(trifluoro-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (1.37 gramos, 2.31 milimoles) y Pd/C al 10 por ciento (catalítico) en metanol (23 mililitros), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (10 psi (0.7 kg/cm²)) durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 50 por ciento de EtOAc/hexanos), para proporcionar el compuesto del título (1.3 gramos, cuantitativo) como un sólido blanco. LCMS (m/z , ES^+) = 562.3 ($M+H^+$).

20

25

Paso 3: 6-(N-(4-bromo-3-(trifluoro-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Se agregó nitrito de sodio (0.18 gramos, 2.55 milimoles) a una solución a 0°C de la 6-(N-(4-amino-3-(trifluoro-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (1.3 gramos, 2.32 milimoles) en acetonitrilo (14 mililitros), y HBr acuoso (48 por ciento) (14 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C, y se agregó bromuro de cobre (I) (0.40 gramos, 2.78 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 hora, y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 50 por ciento de EtOAc/hexanos), para proporcionar el compuesto del título (1.06 gramos, 73 por ciento) como una espuma blanca. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 625.2, 627.2 (M+H⁺).

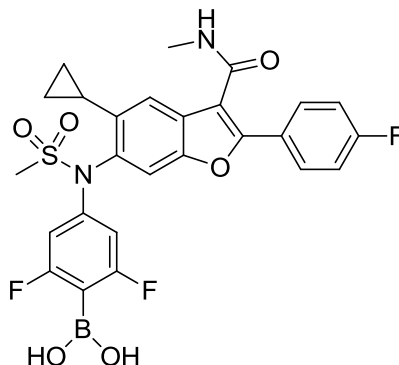
Paso 4: Ácido (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-(trifluoro-metil)-fenil)-borónico

Una solución de la 6-(N-(4-bromo-3-(trifluoro-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (0.20 gramos, 0.32 milimoles), acetato de potasio (0.13 gramos, 1.28 milimoles), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0.026 gramos, 0.032 milimoles), y bis-(pinacolato)-diboro (0.24 gramos, 0.96 milimoles) en 1,4-dioxano (4 mililitros), se desgasificó, se purgó con nitrógeno, y se calentó a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, se filtró a través de Celite, y se evaporó. El residuo color café se disolvió en 10 mililitros de tetra-hidrofurano (THF), y 5 mililitros de HCl 1M. Se agregó NaIO₄ (0.64 gramos, 3.20 milimoles), y la suspensión se agitó durante 3 horas, y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en fase inversa (del 5 al 100 por ciento de CH₃CN/H₂O (ácido fórmico al 0.1 por ciento)), para proporcionar el compuesto del título (0.092 gramos, 49 por ciento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7.85 - 8.00 (m, 3 H), 7.59 - 7.72 (m, 2 H),

7.47 (d, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 1 H), 7.20 - 7.29 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 2.12 (tt, 1 H), 0.28 - 1.10 (m, 4 H). LCMS (m/z , ES^+) = 591.3 ($M+H$).

Ejemplo 11: Ácido (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2,6-difluoro-fenil)-borónico

5



10

Paso 1: 5-ciclopropil-6-(N-(3,5-difluoro-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una solución de la 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (1.00 gramos, 2.49 milimoles), 1,3,5-trifluoro-2-nitro-benceno (0.91 gramos, 5.11 mili-moles), y K_2CO_3 (1.06 gramos, 7.67 milimoles) en HMPA (7 mililitros), se agitó a 50°C durante 8 horas. Se agregó una porción adicional de 1,3,5-trifluoro-2-nitro-benceno (0.91 gramos, 5.11 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante otras 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se evaporó. El residuo se absorbió en 1:1 de CH_2Cl_2 :acetona. El isómero deseado se precipitó y se recolectó mediante filtración al vacío, y se secó, para proporcionar el compuesto del título (0.92 gramos, 65 por ciento) como un sólido blanco. LCMS (m/z , ES^+) = 560.2 ($M+H$).

15

20

Paso 2: 6-(N-(4-amino-3,5-difluoro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una solución de la 5-ciclopropil-6-(N-(3,5-difluoro-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (0.65 gramos, 1.16 milimoles), y cloruro de estaño (II) (0.66 gramos, 3.49 milimoles) en EtOAc

25

(10 mililitros) y etanol (10 mililitros), se calentó bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, y la suspensión se filtró a través de Celite. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 50 por ciento de EtOAc / hexanos), para proporcionar el compuesto del título (0.34 gramos, 55 por ciento) como un sólido blanco. LCMS (m/z , ES^+) = 530.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Paso 3: 6-(N-(4-bromo-3,5-difluoro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

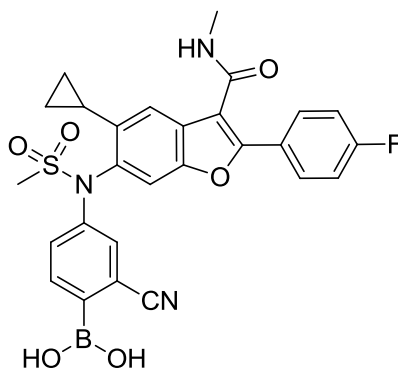
Se agregó nitrito de sodio (0.034 gramos, 0.49 milimoles) a una solución a 0°C de 6-(N-(4-amino-3,5-difluorofenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (0.235 gramos, 0.444 milimoles) en acetonitrilo (3 mililitros), y HBr acuoso (48 por ciento) (3 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C , y se agregó bromuro de cobre (I) (0.076 gramos, 0.53 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2 horas, y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 50 por ciento de EtOAc/hexanos), para proporcionar el compuesto del título (0.094 gramos, 36 por ciento) como una espuma blanca. LCMS (m/z , ES^+) = 593.2, 595.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Paso 4: Ácido (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2,6-difluoro-fenil)-borónico

Una solución de la 6-(N-(4-bromo-3,5-difluoro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (0.093 gramos, 0.157 milimoles), acetato de potasio (0.062 gramos, 0.627 milimoles), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.013 gramos, 0.016 milimoles), y bis-(pinacolato)-diboro (0.080 gramos, 0.31 milimoles) en 1,4-dioxano (1.6 mililitros), se desgasificó, se purgó con nitrógeno, y se calentó a 90°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, se filtró a través de Celite, y se evaporó.

El residuo color café se disolvió en 5 mililitros de tetrahidrofurano (THF), y 2.5 mililitros de HCl 1M. Se agregó NaIO₄ (0.27 gramos, 1.25 milimoles), y la suspensión se agitó durante 2.5 horas, y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en fase inversa (del 5 al 100 por ciento de CH₃CN/H₂O (ácido fórmico al 0.1 por ciento)), para proporcionar el compuesto del título (0.017 gramos, 19 por ciento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7.91 - 7.98 (m, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.20 - 7.29 (m, 2 H), 6.82 - 6.92 (m, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 2.01 - 2.11 (m, 1 H), 0.70 - 1.07 (m, 3 H), 0.54 (br. s. 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 559.3 (M+H⁺).

Ejemplo 12: Ácido (2-ciano-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-fenil)-borónico



Paso 1: 6-(N-(3-ciano-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una mezcla del 5-fluoro-2-nitro-benzonitrilo (1.280 mililitros, 11.18 milimoles), la 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (3.0 gramos, 7.45 mili-moles), y K₂CO₃ (3.09 gramos, 22.36 milimoles) en 1,2-dimetoxi-etano (30 mililitros) y agua (7.5 mililitros) en un tubo sellado, se calentó a 80°C durante la noche. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró, y el sólido grisáceo se lavó con agua, y entonces se secó al vacío, para dar el producto deseado crudo como un sólido amarillo (80 por ciento de pureza, 3.9 gramos, 76 por ciento).

LCMS (m/z , ES^+) = 549 ($M+H^+$)

Paso 2: 6-(N-(4-amino-3-ciano-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una solución de $Na_2S_2O_4$ (7.24 gramos, 41.6 milimoles) en agua (70 mililitros) se agregó por goteo a una solución de la 6-(N-(3-ciano-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (3.8 gramos, 6.93 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) a temperatura ambiente bajo N_2 . La mezcla se agitó durante la noche. Se agregó H_2O a la mezcla, y entonces se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración, el residuo crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluida con el 0 al 20 por ciento de EtOAc en dicloro-metano, para dar el producto deseado como un sólido blanco (2.67 gramos, 74.3 por ciento). LCMS (m/z , ES^+) = 519 ($M+H^+$).

Paso 3: 6-(N-(4-bromo-3-ciano-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Se agregó por goteo $tBuNO_2$ (0.859 mililitros, 7.23 milimoles) a una solución de $CuBr_2$ (1.292 gramos, 5.79 milimoles) en acetonitrilo (10 mililitros). La mezcla se calentó a $50^\circ C$ durante 10 minutos, y entonces se agregó una suspensión de la 6-(N-(4-amino-3-ciano-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (1.5 gramos, 2.89 milimoles) en acetonitrilo (40 mililitros) en porciones a la solución anterior. Se agitó durante 30 minutos a $50^\circ C$, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. La reacción se apagó con HCl 1N helado, y entonces se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con $Na_2S_2O_3$ al 10 por ciento y salmuera, y entonces se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración, el residuo crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluida con el 0 al 5 por ciento de EtOAc en dicloro-metano, para dar el producto deseado como una

espuma blanca (1.18 gramos, 70 por ciento). LCMS (m/z , ES^+) = 583 ($M+H^+$)

Paso 4: 6-(N-(3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

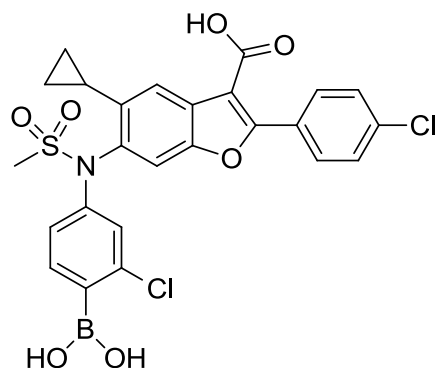
5 Una mezcla de 6-(N-(4-bromo-3-ciano-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (100 miligramos, 0.172 milimoles), acetato de potasio (67.4 miligramos, 0.687 milimoles), bis-(pinacolato)-diboro (87 miligramos, 0.343 milimoles), y dicloruro de bis-(triciclohexil-fosfina)-paladio(II) (12.67 miligramos, 0.017 milimoles) en 1,4-
10 dioxano (2.0 mililitros), se mantuvo a 90°C en un tubo sellado bajo N_2 durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un cojín de gel de sílice y Celite, y entonces se concentró a sequedad, para dar el producto crudo como una espuma bronceada, la cual se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z , ES^+) = 630 ($M+H^+$).

Paso 5: Ácido (2-ciano-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-fenil)-borónico

La 6-(N-(3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida
15 cruda (108 miligramos, 0.172 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (4.0 mililitros). Se agregó HCl 1M (2.059 mililitros, 1.029 milimoles), seguido por peryodato de sodio (294 miligramos, 1.373 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se dividió entre EtOAc y
20 agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 veces). La fase orgánica se lavó con $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10 por ciento, salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración, el residuo crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (del 10 al 100 por ciento MeCN/ H_2O con ácido trifluoro-acético al
25 0.1 por ciento), para dar el compuesto del título como un sólido blanco (58

miligramos, 62 por ciento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.60 (br. s. 1 H) 8.48 (q, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.94 - 8.02 (m, 2 H) 7.73 - 7.80 (m, 2 H) 7.58 - 7.65 (m, 1 H) 7.41 (t, 2 H) 7.21 (s, 1 H) 3.46 (s, 3 H) 2.84 (d, 3 H) 2.03 - 2.14 (m, 1 H) 0.99 (br. s. 1 H) 0.85 (br. s. 2 H) 0.45 (br. s. 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 548 (M+H $^+$).

Ejemplo 13: Ácido 6-(N-(4-borono-3-cloro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-benzofuran-3-carboxílico



Paso 1: 6-((4-bromo-3-cloro-fenil)-amino)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-benzofuran-3-carboxilato de etilo

Se agregó NEt_3 (0.490 mililitros, 3.51 milimoles) a una suspensión de ácido (4-bromo-3-cloro-fenil)-borónico (364 mili-gramos, 1.546 milimoles) en dicloro-metano (7 mililitros), y la solución resultante se agregó por goteo a una mezcla de la 6-amino-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-benzofuran-3-carboxilato de etilo (500 miligramos, 1.405 milimoles), acetato de cobre(II) (281 miligramos, 1.546 milimoles), tamices moleculares de 3Å (1 gramo), y NEt_3 (0.490 mililitros, 3.51 milimoles) en dicloro-metano (7 mililitros), agitando vigorosamente abierto al aire a temperatura ambiente en un matraz equipado con un tubo de secado.

Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, se agregó por goteo otra solución de NEt_3 (0.490 mililitros, 3.51 milimoles) y ácido (4-bromo-3-cloro-fenil)-borónico (364 miligramos, 1.546 milimoles) en dicloro-metano (7 mililitros) a la mezcla de reacción, seguida por más acetato de cobre(II) (281 miligramos, 1.546 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días, y se le agregó por goteo más solución de NEt_3 (0.490 mililitros, 3.51 milimoles) y

ácido (4-bromo-3-cloro-fenil)-borónico (364 miligramos, 1.546 milimoles) en dicloro-metano (7 mili-litros), con otra adición de acetato de cobre(II) (281 miligramos, 1.546 milimoles). Después de 2 horas, se agregó EtOAc, seguido por Celite. La mezcla se agitó durante 30 minutos, entonces se filtró a través de un cojín de Celite, y la solución color café se concentró a sequedad. Se agregó EtOAc, seguido por agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc), para dar el 6-((4-bromo-3-cloro-fenil)-amino)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-benzofuran-3-carboxilato de etilo (685 mili-gramos, 1.231 milimoles, 88 por ciento de rendimiento) como una espuma color naranja. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.17 (s, 1 H), 7.98 - 8.07 (m, 2 H), 7.58 - 7.65 (m, 3 H), 7.49 - 7.56 (m, 2 H), 7.11 (d, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 4.36 (q, 2 H), 1.95 - 2.12 (m, 1 H), 1.36 (t, 3 H), 0.93 - 1.05 (m, 2 H), 0.57 - 0.71 (m, 2 H).

Paso 2: 6-(N-(4-bromo-3-cloro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-benzofuran-3-carboxilato de etilo

Una solución 1M de LiHMDS en tetrahidrofurano (THF) (1.049 mililitros, 1.049 milimoles) se agregó por goteo a una solución del 6-((4-bromo-3-cloro-fenil)-amino)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-benzofuran-3-carboxilato de etilo (440 miligramos, 0.807 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (15 mililitros) a -78°C . Después de agitar durante 45 minutos, la solución roja se agregó por goteo por medio de una cánula a una solución de MsCl (0.252 mililitros, 3.23 mili-moles) en tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro) a -78°C . Después de la adición completa, la solución amarilla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. Se agregaron agua (150 mililitros) y EtOAc (150 mililitros). La capa orgánica se separó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc), para dar el 6-(N-(4-bromo-3-cloro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-

(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-benzofuran-3-carboxilato de etilo (259 mili-gramos, 0.395 milimoles, 49 por ciento de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.22 (s, 1 H), 8.05 (d, 2 H), 7.78 (d, 1 H), 7.64 - 7.71 (m, 3 H), 7.62 (s, 1 H), 7.31 (dd, 1 H), 4.35 (q, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 2.10 - 2.22 (m, 1 H), 1.34 (t, 3 H), 0.69 - 1.13 (m, 3 H), 0.42 (br. s. 1 H).

Paso 3: Ácido 6-(N-(4-bromo-3-cloro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-benzofuran-3-carboxílico

Una solución 1M de NaOH (1.877 mililitros, 1.877 milimoles) se agregó a una solución del 6-(N-(4-bromo-3-cloro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-benzofuran-3-carboxilato de etilo (234 miligramos, 0.375 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros) y metanol (1 mililitro) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se formó un precipitado blanco, pero todavía era evidente el material de partida de acuerdo con la LCMS. Se agregó tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros), y una solución 4N de NaOH (1 mililitro), y la mezcla se calentó a 60°C durante 4 horas. Se agregó EtOAc, y la capa acuosa se hizo ácida con la adición de HCl 1N. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró, para dar el ácido 6-(N-(4-bromo-3-cloro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-benzofuran-3-carboxílico (220 miligramos, 0.351 milimoles, 94 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (m/z , ES^+) = 594.0 (M-H).

Paso 4: Ácido 6-(N-(3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-benzofuran-3-carboxílico

Un matraz que contenía ácido 6-(N-(4-bromo-3-cloro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-benzofuran-3-carboxílico (100 miligramos, 0.168 milimoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-(1,3,2-dioxaborolano) (85 miligramos, 0.336 mili-moles), acetato de potasio (65.9 miligramos, 0.672 milimoles), y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (13.72

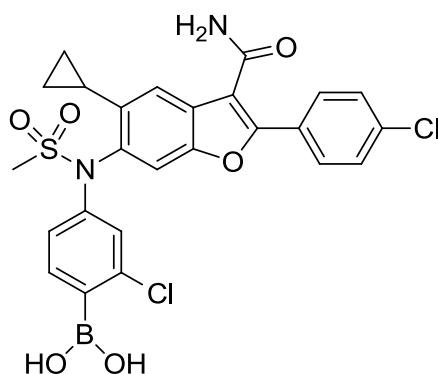
miligramos, 0.017 milimoles), se evacuó y se purgó con nitrógeno (2 veces), entonces se agregó 1,4-dioxano (4 mililitros), y la mezcla se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite, y se agregó agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a sequedad. El producto crudo se utilizó como tal en el siguiente paso.

Paso 5: Ácido 6-(N-(4-borono-3-cloro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-benzofuran-3-carboxílico

Una solución del ácido 6-(N-(3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-benzofuran-3-carboxílico (110 miligramos, 0.171 mili-moles), y peryodato de sodio (183 miligramos, 0.856 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (14 mililitros) y HCl acuoso 1N (7 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y entonces se agregaron agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua / acetonitrilo (ACN) + ácido fórmico al 0.1 por ciento), para dar el ácido 6-(N-(4-borono-3-cloro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-benzofuran-3-carboxílico (24 miligramos, 0.041 milimoles, rendimiento del 24 por ciento) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.31 (br. s. 1 H), 8.33 (s, 2 H), 8.16 (s, 1 H), 8.03 (d, 2 H), 7.52 - 7.70 (m, 3 H), 7.37 - 7.48 (m, 2 H), 7.34 (dd, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 2.09 - 2.22 (m, 1 H), 0.64 - 1.11 (m, 3 H), 0.47 (br. s. 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 558.1 (M-H).

Ejemplo 14: Ácido (4-(N-(3-carbamoil-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-cloro-fenil)-borónico

5



10

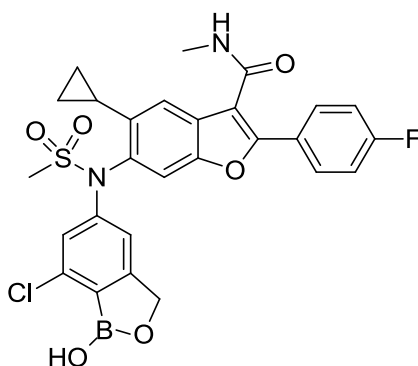
15

20

Se agregó HATU (27.1 miligramos, 0.071 milimoles) a una solución del ácido 6-(N-(4-borono-3-cloro-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-benzofuran-3-carboxílico (20 miligramos, 0.036 milimoles), y base de Hunig (0.031 mililitros, 0.179 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (3 mililitros). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se agregó una solución 2M de amoníaco en metanol (0.357 mililitros, 0.714 milimoles), y la solución se agitó durante 16 horas. Se agregaron agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (agua / MeCN + ácido fórmico al 0.1 por ciento), para dar el ácido (4-(N-(3-carbamiloil-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclo-propil-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-cloro-fenil)-borónico (9 miligramos, 0.015 milimoles, 43 por ciento de rendimiento) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.33 (s, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.94 - 8.01 (m, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 7.59 - 7.68 (m, 2 H), 7.41 - 7.46 (m, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.30 - 7.37 (m, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 2.05 - 2.21 (m, 1 H), 1.02 (br. s. 1 H), 0.83 (br. s. 2 H), 0.53 (br. s. 1 H). LCMS (m/z, ES+) = 559.2 (M+H+).

Ejemplo 15: 6-(N-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo-[c][1,2]-oxaborol-5-il)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

25



5

Paso 1: 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-nitro-benzoato de metilo

Una solución de la 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (1.0 gramos, 2.49 milimoles), 5-fluoro-2-nitro-benzoato de metilo (0.99 gramos, 4.97 milimoles), y carbonato de potasio (1.03 gramos, 7.45 milimoles) en HMPA (6.2 mililitros), se agitó a 60°C durante 3 días. La solución se diluyó con EtOAc y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 80 por ciento de EtOAc / hexanos), para proporcionar el compuesto del título (1.33 gramos, 92 por ciento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7.99 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H), 7.85 - 7.92 (m, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.50 (dd, *J*=9.09, 2.64 Hz, 1 H), 7.43 (d, *J*=2.64 Hz, 1 H), 7.19 - 7.26 (m, 2 H), 5.80 (d, *J*=4.59 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.34 (s, 3 H), 3.02 (d, *J*=4.98 Hz, 3 H), 1.91 (tt, *J*=8.37, 5.31 Hz, 1 H), 1.01 (br. s. 1 H), 0.89 (br. s. 1 H), 0.73 - 0.85 (m, 1 H), 0.58 (br. s. 1 H).

15

Paso 2: 2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-benzoato de metilo

20

25

Una solución del 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-nitro-benzoato de metilo (1.33 gramos, 2.29 milimoles), y Pd/C al 10 por ciento (catalizador) en metanol (20 mililitros), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (15 psi (1.05 kg/cm²)) durante 1.5 horas. La solución se filtró a través de Celite y se evaporó, para proporcionar el

compuesto del título (1.26 gramos, cuantitativo) como un sólido amarillo claro que se utilizó sin mayor purificación.

Paso 3: 2-amino-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-benzoato de metilo

5 Una solución del 2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-benzoato de metilo (1.60 gramos, 2.91 milimoles), y NCS (0.39 gramos, 2.91 milimoles) en 80 mililitros de CH₃CN, se agitó a 40°C durante 30 minutos. Se agregó NCS adicional (0.39
10 gramos, 2.91 milimoles), la mezcla de reacción se calentó a 40°C durante otros 30 minutos, se evaporó sobre gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 70 por ciento de EtOAc / hexanos), para proporcionar el compuesto del título (1.29 gramos, 76 por ciento) como un sólido color rosado claro. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.00 (d, *J*=2.54 Hz, 1 H), 7.85 - 7.92 (m, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.65 (d, *J*=2.63 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.15 - 7.22 (m, 2 H), 6.36 (br. s. 2 H), 5.85 (d, *J*=4.78 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 2.98 (d, *J*=4.88 Hz, 3 H), 2.15 - 2.30 (m, 1 H), 0.31 - 1.11 (m, 4 H).

Paso 4: 2-bromo-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-benzoato de metilo

15 Se agregó nitrito de sodio (0.17 gramos, 2.42 milimoles) a una solución a 0°C del 2-amino-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-benzoato de metilo (1.29 gramos, 2.20 milimoles) en acetonitrilo (7.3 mililitros), y HBr acuoso al 48 por ciento (7.3 mililitros) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, se
20 agregó bromuro de cobre(I) (0.38 gramos, 2.64 milimoles), y la solución se calentó a 50°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 50 por ciento de EtOAc / hexanos), para
25

proporcionar el compuesto del título (1.24 gramos, 86 por ciento) como una espuma blanca. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7.86 - 7.93 (m, 2 H), 7.50 - 7.63 (m, 4 H), 7.17 - 7.25 (m, 2 H), 5.79 (br. s. 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 3.01 (d, *J*=4.88 Hz, 3 H), 1.94 - 2.04 (m, 1 H), 0.76 - 1.09 (m, 3 H), 0.55 (br. s. 1 H).

Paso 5: 6-(N-(4-bromo-3-cloro-5-((metoxi-metoxi)-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Se agregó por goteo una solución de LiBH₄ (2.85 mililitros, 5.71 milimoles) (2M en tetrahidrofurano (THF)) a una solución a 0°C del 2-bromo-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-benzoato de metilo (1.24 gramos, 1.90 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (13.5 mililitros), y metanol (1.3 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, y se apagó con NaOH 1M. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se evaporó. El alcohol crudo se absorbió en tetrahidrofurano (THF) (14 mililitros). Se agregaron DIEA (1.0 mililitros, 5.71 milimoles) y MOM-Cl (0.36 mililitros, 4.76 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche. Se agregó NaHCO₃ saturado, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 50 por ciento de EtOAc / hexanos), para obtener el compuesto del título (1.08 gramos, 85 por ciento) como una espuma blanca. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7.86 - 7.93 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.42 (d, *J*=2.83 Hz, 1 H), 7.18 - 7.25 (m, 2 H), 5.80 (br. s. 1 H), 4.73 (s, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 3.27 (s, 3 H), 3.01 (d, *J*=4.98 Hz, 3 H), 2.05 - 2.14 (m, 1 H), 0.75 - 1.11 (m, 3 H), 0.58 (br. s. 1 H).

Paso 6: 6-(N-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo-[c][1,2]-oxaborol-5-

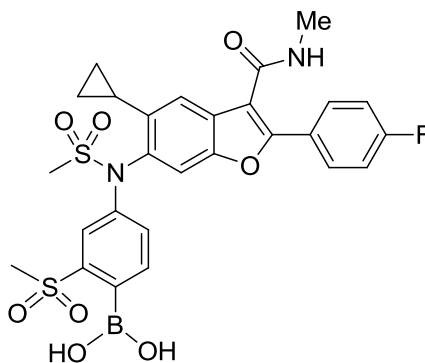
il)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una solución de la 6-(N-(4-bromo-3-cloro-5-((metoxi-metoxi)-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (0.25 gramos, 0.38 milimoles), acetato de potasio (0.15 gramos, 1.50 milimoles), aducto de PdCl₂ (dppf)-CH₂Cl₂ (0.031 gramos, 0.038 milimoles), bis-(pinacolato)-diboro (0.29 gramos, 1.13 milimoles) en 1,4-dioxano (3.75 mililitros), se desgasificó, se purgó con nitrógeno, y se calentó a 90°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, se filtró a través de Celite, y se evaporó. El residuo color café se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros) y HCl 1M (5 mililitros), y la solución se calentó a 70°C durante 4 horas. Se agregó metanol (2 mililitros), y la solución se calentó a 70°C durante otras 15 horas, y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (100 por ciento de EtOAc hasta el 10 por ciento MeOH/CH₂Cl₂), para obtener el compuesto del título como un aceite transparente. Se agregó metanol, y el precipitado se recolectó mediante filtración al vacío, se lavó con metanol, y se secó, para proporcionar el compuesto del título (0.0831 gramos, 39 por ciento) como un sólido bronceado claro. El filtrado se purificó mediante cromatografía en fase inversa (del 5 al 100 por ciento de CH₃CN/H₂O (ácido fórmico al 0.1 por ciento)), para proporcionar un lote adicional del compuesto del título (0.0146 gramos, 7 por ciento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.17 (s, 1 H), 8.50 (d, J=4.68 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.94 - 8.02 (m, 2 H), 7.37 - 7.46 (m, 3 H), 7.28 (d, J=1.56 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 4.96 (s, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 2.84 (d, J=4.59 Hz, 3 H), 2.02 - 2.14 (m, 1 H), 0.98 (br. s. 1 H), 0.82 (br. s. 2 H), 0.49 (br. s. 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 569.2 (M+H⁺).

Ejemplo 16: Ácido (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-

benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-(metil-sulfonil)-fenil)-borónico

5



10

Paso 1: 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(N-(3-(tiometil)-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida

Una mezcla de 6-(N-(3-cloro-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (2 gramos, 3.58 milimoles), y tiometóxido de sodio (0.685 gramos, 9.78 milimoles), se disolvió en 20 mililitros de 1:1 de CH₃CN/Isopropanol, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se evaporó, y se agregó agua (60 mililitros). El sólido amarillento formado se filtró, y se lavó con agua, para proporcionar un sólido amarillento claro, el cual se utilizó en el siguiente paso. (1.6 gramos, 86 por ciento) LCMS (*m/z*, ES⁺) = 570 (M+H⁺).

15

Paso 2: 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(N-(3-(metil-sulfonil)-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida

20

A la 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(N-(3-(tiometil)-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (1 gramo, 1.756 milimoles) en ácido acético (5 mililitros), se le agregó cuidadosamente H₂O₂ (1.630 mililitros, 15.96 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 5 horas. La suspensión amarilla resultante se concentró y se enfrió en un baño de hielo, y se agregó NaHCO₃ saturado. El sólido amarillo resultante se filtró, se lavó 3 veces (15 mililitros, 3 veces) con agua, y se secó. Este material se utilizó en el siguiente paso (0.8 gramos, 83 por ciento). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 602 (M+H⁺).

25

Paso 3: 6-(N-(4-amino-3-(metil-sulfonil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-

ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

A una solución de la 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(N-(3-(metil-sulfonil)-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (0.7 gramos, 1.164 milimoles) en 1:1 de EtOH/Acetato de etilo (10 mililitros), se le
 5 agregó cloruro de estaño(II) (1.324 gramos, 6.98 milimoles). La reacción se calentó a 70°C durante 3 horas. El solvente se evaporó, y la reacción se dividió entre EtOAc y agua. La masa semi-viscosa resultante se filtró (6 horas), y el sólido obtenido (0.5 gramos, 75 por ciento) se hizo progresar como tal hasta el siguiente paso. LCMS (m/z , ES^+) = 572 ($M+H^+$).

Paso 4: 6-(N-(4-bromo-3-(metil-sulfonil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

A una solución de la 6-(N-(4-amino-3-(metil-sulfonil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (0.4 gramos, 0.700 milimoles) en acetonitrilo (3 mililitros), se le agregó HBr 8M (0.437 mililitros, 3.50 milimoles). La solución resultante se enfrió en un baño de agua helada durante 15 minutos, y la mezcla se trató con una solución de nitrito de sodio (0.072 gramos, 1.050 milimoles) en agua (2 mililitros) durante 5 minutos. La suspensión amarilla resultante se agitó en un baño de hielo durante
 15 1.5 horas, y entonces se trató con bromuro de cobre(I) (0.201 gramos, 1.399 milimoles) en pequeñas porciones durante 5 minutos. Esta solución color café oscuro se calentó a 60°C, y se continuó la agitación durante 2 horas adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en una mezcla de bisulfito de sodio acuoso al 5 por ciento (6 mililitros) y EtOAc (80
 20 mililitros). Las fases se separaron, y la solución acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de 15 mililitros de EtOAc. Las soluciones en EtOAc combinadas se lavaron con bisulfito de sodio acuoso al 5 por ciento, bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera saturada, se secaron sobre
 25 sulfato de sodio, y se concentraron a sequedad a presión reducida, para dar

una espuma amarilla. Este material se sometió a cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, gradiente desde 9:1 de hexano/EtOAc hasta EtOAc), para proporcionar el compuesto del título (0.3 gramos, 68 por ciento). LCMS (m/z , ES^+) = 635,637 ($M+H^+$).

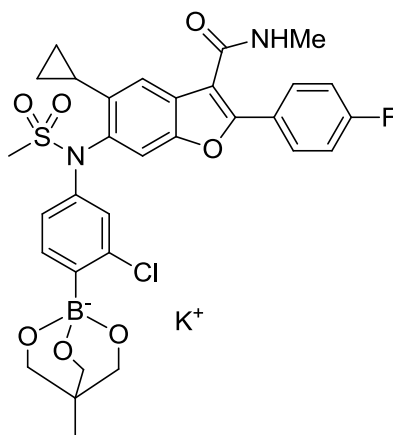
5 **Paso 5: Ácido (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-(metil-sulfonil)-fenil)-borónico**

A una solución de la 6-(N-(4-bromo-3-(metil-sulfonil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (200 miligramos, 0.315 milimoles) en 1,4-dioxano (2 mililitros) se le agregaron el
 10 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-(1,3,2-dioxaborolano) (400 miligramos, 1.574 milimoles), acetato de potasio (154 miligramos, 1.574 milimoles), y complejo de Pd(II)(dppf)Cl₂ / dicloro-metano (12.85 miligramos, 0.016 milimoles). La mezcla se agitó bajo nitrógeno a 80°C. Después de 4 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc (10 mililitros). La solución resultante se lavó con agua, salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el solvente, el residuo crudo se disolvió en 10 mililitros de tetrahydro-furano (THF), y la solución resultante se enfrió en un baño de agua helada. La solución se trató con HCl acuoso 1N (1.574 mililitros,
 15 1.574 milimoles), seguido por peryodato de sodio (135 miligramos, 0.629 milimoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos, y entonces se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla se dividió entre agua y EtOAc, y las fases se separaron. La solución acuosa se extrajo con EtOAc. Las soluciones en EtOAc combinadas se lavaron con bisulfito de
 20 sodio acuoso al 5 por ciento, salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC purificación (acetonitrilo (ACN) : agua - ácido fórmico al 0.1 por ciento), para proporcionar el producto puro (12 miligramos, 6.4 por ciento). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7.97 (br. s. 2H), 7.87 (d, *J* = 5.37 Hz, 2H),
 25

7.56 - 7.64 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.15 - 7.24 (m, 2H), 6.15 - 6.37 (m, 1H), 5.77 - 5.92 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.13 (br. s. 3H), 3.00 (d, $J = 2.34$ Hz, 3H), 1.91 - 2.10 (m, 1H), 1.18 - 1.34 (m, 1H), 0.95 - 1.10 (m, 1H), 0.83 - 0.93 (m, 1H), 0.69 - 0.83 (m, 1H), 0.44 - 0.61 (m, 1H). LCMS (m/z , ES^+) = 601 ($M+H^+$).

5 **Ejemplo 17: 1-(2-cloro-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-fenil)-4-metil-2,6,7-trioxa-1-borabicyclo-[2.2.2]-octan-1-iuro, sal de potasio**

10



15

20

25

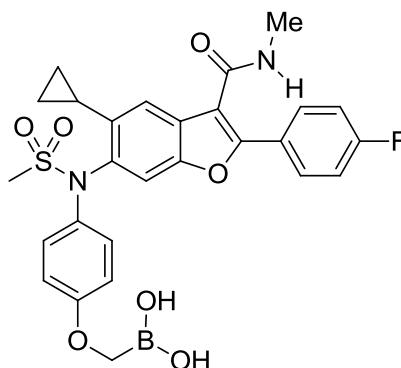
A una solución agitada del ácido (2-cloro-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-fenil)-borónico (0.0750 gramos, 0.135 milimoles), y 1,1,1-tris-(hidroxi-metil)-etano (0.0180 gramos, 0.148 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) anhidro (6 mililitros), se le agregaron tamices moleculares activados de 3 Ångströms (0.400 gramos). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas, y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró para remover los sólidos, y el filtrado se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en 5 mililitros de tetrahidrofurano (THF) anhidro, y la solución se enfrió hasta 0°C. La solución se trató con terbutóxido de potasio 1M / tetrahidrofurano (THF) (135 microlitros, 0.135 milimoles) mediante adición por goteo. Después de calentar hasta la temperatura ambiente, la solución se concentró a sequedad a presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro en un rendimiento cuantitativo. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.48 (d, $J=4.0$

Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 7.98 (dd, $J=8.9, 5.5$ Hz, 2 H) 7.51 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.39 (t, $J=8.9$ Hz, 2 H) 7.07 - 7.18 (m, 3 H) 3.55 (s, 6 H) 3.28 (s, 3 H) 2.82 (d, $J=3.4$ Hz, 3 H) 2.10 - 2.23 (m, 1 H) 0.73 - 1.04 (m, 4 H) 0.45 (s, 3 H).

Ejemplo 18

5 Ácido ((4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)fenoxi)-metil)-borónico

10



Paso 1: 6-(N-(4-(benciloxi)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

15

Una mezcla agitada de la 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (0.500 gramos, 1.24 milimoles), ácido (4-(benciloxi)-fenil)-borónico (0.567 gramos, 2.49 milimoles), acetato de cobre(II) (0.451 gramos, 2.49 milimoles), y trietil-amina (1.00 mililitros, 7.12 milimoles) en dicloro-metano (25 mililitros), se trató con 1.00 gramos de tamices moleculares de 3 Ångstroms en polvo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en aire utilizando un tubo de secado para excluir la humedad. Después de 18 horas, la mezcla se trató con una porción adicional de 250 miligramos del ácido (4-(benciloxi)-fenil)-borónico, y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de otras 8 horas, la mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo negro se suspendió en EtOAc, y los sólidos no disueltos se removieron mediante filtración a través de Celite. El filtrado se concentró a sequedad a

25

presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, elución en gradiente desde dicloro- metano hasta 1:1 de DCM / EtOAc, para dar el compuesto del título (0.403 gramos, 56 por ciento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.39 - 8.47 (m, 1 H) 8.12 - 8.18 (m, 1 H) 7.92 - 7.99 (m, 2 H) 7.55 (d, *J*=8.9 Hz, 2 H) 7.28 - 7.46 (m, 7 H) 7.13 (s, 1 H) 7.03 (d, *J*=9.0 Hz, 2 H) 5.09 (s, 2 H) 3.29 (s, 3 H) 2.82 (d, *J*=4.5 Hz, 3 H) 2.25 - 2.35 (m, 1 H) 0.75 - 1.14 (m, 3 H) 0.32 - 0.58 (m, 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 585 (M+H⁺).

Paso 2: 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-(N-(4-hidroxi-fenil)-metil-sulfonamido)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una solución de la 6-(N-(4-(benciloxi)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (0.174 gramos, 0.298 milimoles) en 3:1 de THF/EtOH (20 mililitros), se sometió a hidrogenación a 40 psi (2.8 kg/cm²), en la presencia de paladio al 5 por ciento sobre carbón (20 miligramos). Después de 3 horas, el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, el catalizador se removió mediante filtración a través de Celite, y el filtrado se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se trituró con dicloro-metano/hexano. El sólido resultante se recolectó mediante filtración y se secó al vacío, para proporcionar el compuesto del título (144 miligramos, 98 por ciento) como un sólido grisáceo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.67 (br. s. 1 H) 8.44 (q, *J*=4.4 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 7.97 (dd, *J*=8.9, 5.4 Hz, 2 H) 7.46 (d, *J*=8.9 Hz, 2 H) 7.40 (t, *J*=8.9 Hz, 2 H) 7.12 (s, 1 H) 6.77 (d, *J*=8.9 Hz, 2 H) 3.27 (s, 3 H) 2.83 (d, *J*=4.6 Hz, 3 H) 2.28 - 2.39 (m, 1 H) 0.76 - 1.11 (m, 3 H) 0.47 (br. s. 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 495 (M+H⁺).

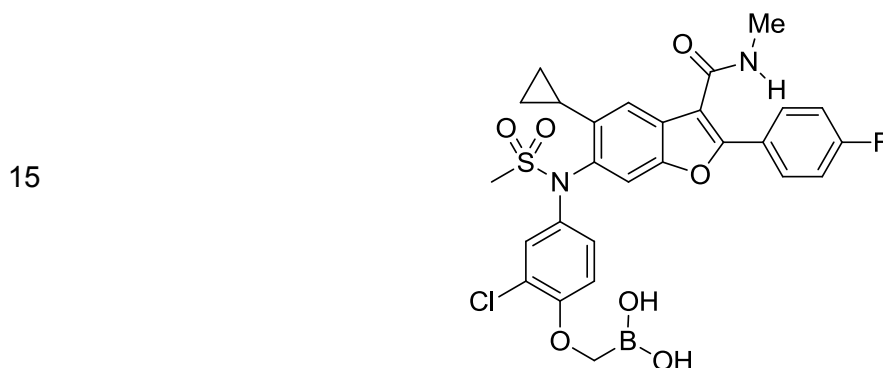
Paso 3: Ácido ((4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)fenoxi)-metil)-borónico

Una mezcla de la 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-(N-(4-hidroxi-fenil)-metil-sulfonamido)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (85.0 miligramos, 0.172

milimoles), carbonato de potasio (0.119 gramos, 0.859 milimoles), y 2-(bromo-
 metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolano (0.152 gramos, 0.688 milimoles)
 en MeCN (3 mililitros) en un tubo sellado, se calentó a 65°C con agitación.
 Después de 2 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró
 5 para remover los sólidos, y el filtrado se concentró a sequedad a presión
 reducida. El residuo se sometió a purificación mediante RP-HPLC (C18,
 MeCN/agua/ácido fórmico al 0.1 por ciento), seguida por liofilización a partir de
 MeCN/agua, para dar el compuesto del título (77 miligramos, 81 por ciento)
 como un polvo blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.40 - 8.47 (m, 1
 10 H) 8.15 (s, 1 H) 8.03 (s, 2 H) 7.97 (dd, $J=8.8, 5.4$ Hz, 2 H) 7.53 (d, $J=9.0$ Hz, 2
 H) 7.40 (t, $J=8.9$ Hz, 2 H) 7.12 (s, 1 H) 6.90 (d, $J=9.1$ Hz, 2 H) 3.58 (s, 2 H) 3.33
 (s, 3 H) 2.82 (d, $J=4.5$ Hz, 3 H) 2.24 - 2.38 (m, 1 H) 0.76 - 1.10 (m, 3 H) 0.47 (br.
 s. 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 553 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 19

Ácido ((2-cloro-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)- benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)fenoxi)-metil)-borónico



Paso 1: 6-(N-(4-(benciloxi)-3-cloro-fenil)-metil-sulfonamido)-5- 20 ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una mezcla de la 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(metil-
 sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (1.00 gramos, 2.49 milimoles), ácido
 (4-(benciloxi)-3-cloro-fenil)-borónico (1.31 gramos, 4.97 milimoles), acetato de
 cobre(II) (0.903 gramos, 4.97 milimoles), y trietil-amina (2.00 mililitros, 14.4
 25 milimoles) en dicloro-metano anhidro (25 mililitros), se trató con tamices

moleculares de 3 Ångstroms en polvo (2.00 gramos). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en aire utilizando un tubo de secado para excluir la humedad. Después de 18 horas, la mezcla se trató con una porción adicional de 1.00 gramos del ácido (4-(benciloxi)-3-cloro-fenil)-borónico. Después de
5 otras 18 horas, la mezcla se diluyó con 15 mililitros de dicloro-metano, y se trató con 1.30 gramos de ácido (4-(benciloxi)-3-cloro-fenil)-borónico, 0.900 gramos de acetato de cobre(II), 2.00 gramos de tamices moleculares de 3 Ångstroms, y 2 mililitros de trietil-amina. Después de 16 horas más, la mezcla se filtró a través de Celite para remover los sólidos, y el filtrado se concentró a sequedad a
10 presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc, y los sólidos no disueltos se removieron mediante filtración a través de Celite. El filtrado se lavó con agua (2 veces), salmuera (1 vez), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a sequedad a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, gradiente desde dicloro-metano hasta 7:3 de DCM / EtOAc), seguida por recristalización a partir de hexano/EtOAc, para proporcionar el compuesto del título (0.83 gramos, 54 por ciento) como un sólido grisáceo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.40 - 8.47 (m, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 7.93 - 8.00 (m, 2 H) 7.69 (d, *J*=2.6 Hz, 1 H) 7.52 (dd, *J*=8.9, 2.7 Hz, 1 H) 7.30 - 7.48 (m, 7 H) 7.25 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H) 7.14 (s, 1 H)
15 5.21 (s, 2 H) 3.33 (s, 3 H) 2.82 (d, *J*=4.6 Hz, 3 H) 2.17 - 2.33 (m, 1 H) 0.75 - 1.09 (m, 3 H) 0.42 (br. s. 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 619, 621 (M+H⁺).

Paso 2: 6-(N-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

20 Una solución de la 6-(N-(4-(benciloxi)-3-cloro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (0.300 gramos, 0.485. milimoles) en dicloro-metano anhidro (12 mililitros) se enfrió en un baño de agua helada, y se trató con BCl₃ 1M / DCM (2.00 mililitros, 2.00 milimoles).
25 Después de agitar en el baño de hielo durante 10 minutos, la solución se dejó

calentar hasta la temperatura ambiente (RT). Esta solución se combinó entonces con la solución a partir de una reacción análoga a escala de 50 miligramos, y se vertió en 50 mililitros de agua helada agitada. La mezcla se diluyó con 50 mililitros de EtOAc, se agitó vigorosamente durante varios minutos, y las fases se separaron. La solución de EtOAc se lavó con agua (2 veces), salmuera (1 vez), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a sequedad a presión reducida. El material crudo se sometió a cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, gradiente desde dicloro-metano hasta 1:1 de DCM/EtOAc), seguida por recristalización a partir de hexano/EtOAc, para proporcionar el compuesto del título (0.110 gramos, 37 por ciento) como un polvo blanco. Las fracciones impuras a partir de la cromatografía anterior se combinaron, se concentraron, y se sometieron a purificación mediante RP-HPLC (C18, MeCN/agua/ácido fórmico al 0.1 por ciento), para proporcionar una porción adicional del compuesto del título (0.107 gramos, 36 por ciento) para un rendimiento total del 73 por ciento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.45 (s, 1 H) 8.40 - 8.48 (m, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 7.90 - 8.01 (m, 2 H) 7.61 (d, $J=2.6$ Hz, 1 H) 7.34 - 7.45 (m, 3 H) 7.14 (s, 1 H) 6.96 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 3.30 (s, 3 H) 2.82 (d, $J=4.6$ Hz, 3 H) 2.20 - 2.34 (m, 1 H) 0.77 - 1.09 (m, 3 H) 0.43 (br. s. 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 529 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Paso 3: Ácido ((2-cloro-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)fenoxi)-metil)-borónico

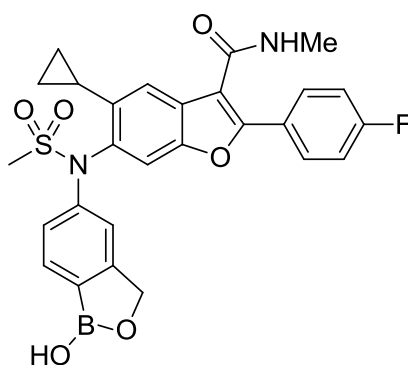
Una mezcla de la 6-(N-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (65.0 miligramos, 0.123 milimoles), carbonato de potasio (85.0 miligramos, 0.614 milimoles), y 2-(bromo-metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.109 gramos, 0.492 milimoles) en 4 mililitros de MeCN anhidro en un tubo sellado, se calentó a 65°C con agitación. Después de 2 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró para remover los sólidos, y el filtrado se concentró a

sequedad a presión reducida. El residuo se sometió a purificación mediante RP-HPLC (C18, MeCN/agua/ácido fórmico al 0.1 por ciento), seguida por liofilización a partir de MeCN/agua, para proporcionar el compuesto del título (43 miligramos, 60 por ciento) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.40 - 8.47 (m, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.05 (s, 2 H) 7.97 (dd, *J*=8.7, 5.5 Hz, 2 H) 7.65 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H) 7.53 (dd, *J*=8.9, 2.6 Hz, 1 H) 7.40 (t, *J*=8.8 Hz, 2 H) 7.14 (s, 1 H) 7.00 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H) 3.73 (s, 2 H) 3.32 (s, 3 H) 2.82 (d, *J*=4.5 Hz, 3 H) 2.20 - 2.35 (m, 1 H) 0.90 (br. s. 3 H) 0.45 (br. s. 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 587 (M+H⁺).

10

Ejemplo 20

5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-(N-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo-[c][1,2]-oxaborol-5-il)-metil-sulfonamido)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida



15

Paso 1: 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoi)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-nitro-benzoato de metilo

Una mezcla del 5-fluoro-2-nitro-benzoato de metilo (2.138 gramos, 10.73 milimoles), 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (4.0 gramos, 9.94 milimoles), y K₂CO₃ (4.12 gramos, 29.8 milimoles) en hexametil-fosforamida (25 mililitros) en un tubo sellado, se agitó a 60°C durante 3 días. Se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, y entonces se filtró a través de un cojín de Celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación

25

instantánea sobre gel de sílice eluida con el 0 al 50 por ciento de EtOAc en hexano, para dar el producto (3.2 gramos, 55 por ciento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.00 (d, $J=9.17$ Hz, 1 H) 7.89 (dd, $J=8.78, 5.27$ Hz, 2 H) 7.55 (d, $J=9.37$ Hz, 2 H) 7.50 (dd, $J=9.07, 2.63$ Hz, 1 H) 7.44 (d, $J=2.73$ Hz, 1 H) 7.23 (t, $J=8.68$ Hz, 2 H) 5.81 (d, $J=4.49$ Hz, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.02 (d, $J=4.88$ Hz, 3 H) 1.86 - 1.96 (m, 1 H) 0.97 - 1.05 (m, 1 H) 0.89 (br. s. 2 H) 0.59 (br. s. 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 582 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Paso 2: 2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-benzoato de metilo

El 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-nitro-benzoato de metilo (3.2 gramos, 5.50 milimoles) se disolvió en metanol (50 mililitros); la hidrogenación se llevó a cabo bajo H_2 ((globo de H_2) en la presencia de Pd/C al 10 por ciento (0.586 gramos, 0.550 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 6 horas, y entonces se filtró pasándola a través de un cojín de Celite. Se concentró bajo presión reducida, se enjuagó dos veces con hexano, para dar el producto deseado (3.0 gramos, 98 por ciento) como un sólido amarillo, el cual se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z , ES^+) = 552 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Paso 3: 2-bromo-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-benzoato de metilo

Una suspensión del 2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-benzoato de metilo (1.6 gramos, 2.70 milimoles) en acetonitrilo (30 mililitros), y bromuro de hidrógeno (25 mililitros, 2.70 milimoles), se trató con nitrito de sodio acuoso (0.205 gramos, 2.97 milimoles) a 0°C , y la mezcla se agitó durante 30 minutos, y se agregó bromuro de cobre(I) (0.464 gramos, 3.24 milimoles) en porciones a la misma temperatura. Se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y entonces se calentó hasta 55°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura

ambiente, y se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice eluida con el 0 al 50 por ciento de EtOAc en hexano, para dar el producto (0.92 gramos, 55 por ciento) como una espuma blanca. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.49 (q, *J*=4.23 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 7.97 (dd, *J*=8.78, 5.46 Hz, 2 H) 7.80 (d, *J*=2.93 Hz, 1 H) 7.75 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.50 (dd, *J*=8.88, 2.83 Hz, 1 H) 7.41 (t, *J*=8.88 Hz, 2 H) 7.22 (s, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 2.84 (d, *J*=4.68 Hz, 3 H) 2.05 - 2.15 (m, 1 H) 0.92 - 1.05 (br. s, 1 H) 0.87 (br. s. 2 H) 0.40 (br. s. 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 617 (M+H⁺).

Paso 4: 6-(N-(4-bromo-3-(hidroxi-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una solución de LiBH₄ (1.593 mililitros, 3.19 milimoles) (2M en tetrahidrofurano (THF)) se agregó por goteo a una solución del 2-bromo-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-benzoato de metilo (0.76 gramos, 1.062 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (6.0 mililitros) y metanol (0.600 mililitros) a 0°C bajo N₂. La mezcla se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. Se apagó con NaOH 1M, y entonces se dividió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 veces). La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró a sequedad, para dar el producto crudo (>99 por ciento) como una espuma bronceada, la cual se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 587 (M+H⁺).

Paso 5: 6-(N-(4-bromo-3-((metoxi-metoxi)-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Se agregó por goteo cloro-(metoxi)-metano (0.201 mililitros, 2.65 milimoles) a una solución de la 6-(N-(4-bromo-3-(hidroxi-metil)-fenil)-metil-

sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (0.724 gramos, 1.06 milimoles), y DIEA (0.555 mililitros, 3.18 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) bajo N₂. La mezcla se calentó a 50°C durante la noche. Se enfrió hasta la temperatura ambiente, se agregó NaHCO₃ acuoso, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 veces). La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluida con el 0 al 50 por ciento de EtOAc en hexano, para dar el producto (0.65 gramos, 97 por ciento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7.90 (dd, *J*=8.78, 5.27 Hz, 2 H) 7.64 (s, 1 H) 7.57 (d, *J*=2.73 Hz, 1 H) 7.50 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.18 - 7.26 (m, 3 H) 5.79 (d, *J*=4.49 Hz, 1 H) 4.74 (s, 2 H) 4.61 (s, 2 H) 3.39 (s, 3 H) 3.25 (s, 3 H) 3.01 (d, *J*=4.88 Hz, 3 H) 2.08 - 2.18 (m, 1 H) 0.75 - 1.14 (m, 3 H) 0.58 (br. s. 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 633 (M+H⁺).

Paso 6: 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-(N-(3-((metoxi-metoxi)-metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una mezcla de la 6-(N-(4-bromo-3-((metoxi-metoxi)-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (200 miligramos, 0.317 milimoles), acetato de potasio (124 miligramos, 1.267 milimoles), bis-(pinacolato)-diboro (161 miligramos, 0.633 milimoles), y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (25.9 miligramos, 0.032 milimoles) en 1,4-dioxano (3.0 mililitros), se mantuvo a 90°C en un tubo sellado bajo N₂ durante la noche. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un cojín de gel de sílice y Celite, y entonces se concentró a sequedad, para dar el producto crudo como una espuma bronceada, la cual se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 679 (M+H⁺).

Paso 7: Ácido (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-((metoxi-metoxi)-metil)-fenil)-

borónico

La 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-(N-(3-((metoxi-metoxi)-metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida cruda (215 mili-gramos, 0.317 milimoles) se disolvió en metanol (1.0 mililitros), y tetrahidrofurano (THF) (4.0 mililitros). Se agregó HCl (4.0 mililitros, 4.00 milimoles), seguido por la adición de peryodato de sodio (542 miligramos, 2.54 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se dividió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 veces). La fase orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso al 10 por ciento, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (10-100 de MeCN/H₂O con ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento), para dar el producto (54 miligramos, 29 por ciento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.47 (q, *J*=4.36 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.97 (dd, *J*=8.88, 5.37 Hz, 2 H) 7.31 - 7.53 (m, 5 H) 7.14 - 7.20 (m, 1 H) 4.65 (s, 2 H) 4.59 (s, 2 H) 3.37 (s, 2 H) 3.24 (s, 2 H) 2.83 (d, *J*=4.68 Hz, 3 H) 2.11 - 2.26 (m, 1 H) 1.01 (br. s. 1 H) 0.84 (br. s. 2 H) 0.52 (br. s. 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 597 (M+H⁺).

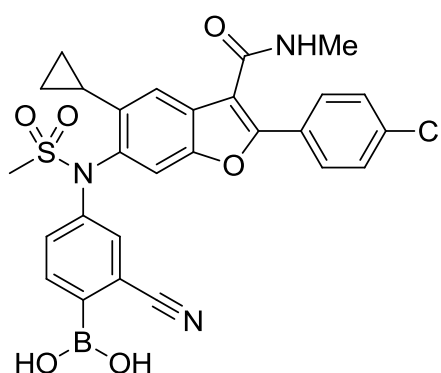
Paso 8: 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-(N-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo-[c][1,2]-oxaborol-5-il)-metil-sulfonamido)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Se agregó HCl (1.0 mililitros, 1.000 milimoles) a una solución del ácido (4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-((metoxi-metoxi)-metil)-fenil)-borónico (53 miligramos, 0.089 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (1.0 mililitros) y metanol (0.2 mililitros). La mezcla se calentó hasta 70° C bajo N₂ durante la noche. Se enfrió hasta la temperatura ambiente, entonces se evaporó hasta secarse bajo presión reducida, para dar el producto deseado (46 miligramos, 97 por ciento) como un sólido amarillo claro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.20 (br. s. 1 H) 8.49 (q, *J*=4.42 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 7.97 (dd, *J*=8.98, 5.46 Hz, 2 H) 7.71 (d, *J*=8.19 Hz, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.35 - 7.44 (m, 3 H) 7.19 (s, 1 H) 4.96 (s, 2 H) 3.42 (s, 3 H) 2.84 (d, *J*=4.68 Hz, 3 H) 2.09 - 2.21 (m, 1 H) 0.99 (br. s. 1 H) 0.81 (d, *J*=5.27 Hz, 2 H) 0.50 (br. s. 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 535 (M+H⁺).

Ejemplo 21

Ácido (4-(N-(2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-ciano-fenil)-borónico



Paso 1: 2-(4-cloro-fenil)-6-(N-(3-ciano-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una mezcla del 5-fluoro-2-nitro-benzonitrilo (0.656 mililitros, 5.73 milimoles), 2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-N-metil-6-(metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (2.0 gramos, 4.77 mili-moles), y K₂CO₃ (1.980 gramos, 14.32 milimoles) en 1,2-dimetoxi-etano (20 mililitros) y agua (5.0 mililitros) en un tubo sellado, se calentó hasta 80°C durante la noche. Se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró a sequedad, para dar el producto crudo (>99 por ciento) como un sólido amarillo, el cual se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 565 (M+H⁺).

Paso 2: 6-(N-(4-amino-3-ciano-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (4.98 gramos, 28.6 milimoles) en agua (50 mililitros) se agregó por goteo a una solución de la 2-(4-cloro-fenil)-6-(N-(3-ciano-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (2.70 gramos, 4.77 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) a temperatura ambiente bajo N_2 . La mezcla se agitó durante la noche. Se agregó más agua, y entonces se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, y se secaron sobre Na_2SO_4 . Se concentró bajo presión reducida, y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluida con el 0 al 15 por ciento de EtOAc en dicloro-metano, para dar el producto (2.3 gramos, 83 por ciento) como un sólido blanco. LCMS (m/z , ES^+) = 535 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Paso 3: 6-(N-(4-bromo-3-ciano-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Se agregó por goteo tBuNO_2 (0.611 mililitros, 5.14 milimoles) a una solución de CuBr_2 (0.918 gramos, 4.11 milimoles) en acetonitrilo (5 mililitros). La mezcla se calentó hasta 50°C durante 10 minutos, y entonces se agregó en porciones una suspensión de la 6-(N-(4-amino-3-ciano-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (1.1 gramos, 2.056 milimoles) en acetonitrilo (25 mililitros) a la mezcla anterior. Se agitó durante 30 minutos a 50°C , y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se apagó con HCl helado (1N), y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10 por ciento y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice eluida con el 0 al 5 por ciento de EtOAc en dicloro-metano, para dar el producto (0.64 gramos, 52 por ciento) como una espuma color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, $\text{CLOROFORMO-}d$) δ ppm 7.84 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.58 - 7.64 (m, 3 H) 7.47 - 7.53 (m, 4 H) 5.80 (d, $J=4.29$ Hz, 1 H) 3.28 (s, 3 H) 3.03 (d, $J=4.88$ Hz, 3

H) 1.91 - 2.00 (m, 1 H) 0.72 - 1.11 (m, 3 H) 0.55 (br. s. 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 600 ($M+H^+$).

Paso 4: 2-(4-cloro-fenil)-6-(N-(3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una mezcla de la 6-(N-(4-bromo-3-ciano-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (150 miligramos, 0.250 milimoles), acetato de potasio (98 miligramos, 1.002 milimoles), bis-(pinacolato)-diboro (127 miligramos, 0.501 milimoles), y aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (20.5 miligramos, 0.025 milimoles) en 1,4-dioxano (3 mililitros), se mantuvo a 90°C en un tubo sellado bajo N_2 durante 3 horas. La LCMS (UV 254) mostró el 47 por ciento del producto deseado, el 53 por ciento del ácido borónico correspondiente (generado probablemente en la LC). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un cojín de gel de sílice y Celite, y luego se concentró a sequedad, para dar el producto crudo (>99 por ciento) como una espuma color amarillo claro, la cual se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z , ES^+) = 646 ($M+H^+$).

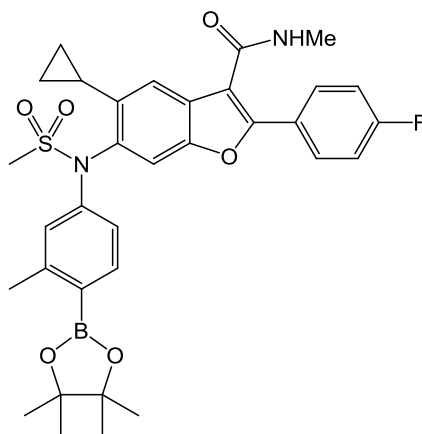
Paso 5: Ácido (4-(N-(2-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropil-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-ciano-fenil)-borónico

La 2-(4-cloro-fenil)-6-(N-(3-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-N-metil-benzofuran-3-carboxamida cruda (162 miligramos, 0.251 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (6.0 mililitros). Se agregó HCl (3.01 mililitros, 1.505 milimoles), seguido por la adición de peryodato de sodio (429 miligramos, 2.006 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se dividió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 veces). La fase orgánica se lavó con

Na₂S₂O₃ acuoso al 10 por ciento y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (10-100 de MeCN / H₂O con ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento), para dar el producto (88 miligramos, 62 por ciento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.54 - 8.74 (br.s. 1 H) 8.51 (q, *J*=4.49 Hz, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 7.93 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 7.74 - 7.79 (m, 2 H) 7.58 - 7.67 (m, 3 H) 7.22 (s, 1 H) 3.47 (s, 3 H) 2.84 (d, *J*=4.68 Hz, 3 H) 2.03 - 2.14 (m, 1 H) 0.99 (br. s. 1 H) 0.85 (br. s. 2 H) 0.45 (br. s. 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 564 (M+H⁺).

Ejemplo 22

5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(N-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida



Paso 1: 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(N-(3-metil-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida

A la mezcla de la 6-(N-(3-cloro-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (2.5 gramos, 4.48 milimoles), y DABAL-Me₃ (1.366 gramos, 5.38 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) seco (10 mililitros) bajo una atmósfera de nitrógeno, se le agregaron Pd₂(dba)₃ (0.041 gramos, 0.045 milimoles), y Xantphos (0.052 gramos, 0.090 milimoles), y la reacción se puso a reflujo a 100°C durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con metanol

(50 mililitros). Después de la evaporación del solvente, el material crudo se volvió a disolver en dicloro-metano, y se lavó con agua. El dicloro-metano se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo en un 82 por ciento de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.93 (m, 2H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.17 - 7.27 (m, 4H), 5.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.22 - 3.44 (m, 3H), 3.02 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.47 - 2.66 (m, 3H), 1.88 - 2.11 (m, 1H), 1.03 (br. s. 1H), 0.89 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 0.62 (br. s. 1H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 538 (M+H⁺).

Paso 2: 6-(N-(4-amino-3-metil-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

A la 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(N-(3-metil-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (2.0 gramos, 3.72 milimoles) en etanol (10 mililitros) y tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros), se le agregó Pd/C (0.396 gramos), y se sometió a una hidrogenación a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El solvente se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título en un 86 por ciento de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.85 - 7.95 (m, 1H), 7.67 - 7.73 (m, 1H), 7.37 - 7.42 (m, 1H), 7.11 - 7.26 (m, 1H), 6.59 - 6.68 (m, 1H), 5.86 (br. s. 1H), 3.18 (s, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.10 - 2.17 (m, 1H), 1.37 - 1.51 (m, 1H), 1.08 - 1.19 (m, 1H), 0.91 - 1.06 (m, 1H), 0.45 - 0.92 (m, 1H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 508 (M+H⁺).

Paso 3: 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-(N-(4-yodo-3-metil-fenil)-metil-sulfonamido)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

La 6-(N-(4-amino-3-metil-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (1.0 gramos, 1.97 milimoles) se agregó a p-TsOH (1.12 gramos, 5.91 milimoles) en terbutanol (2 mililitros) a 5°C, y se agitó durante 10 minutos. Entonces se agregó una mezcla de nitrito de sodio (0.272 gramos, 3.94 milimoles), y KI (0.818 gramos, 4.93 milimoles) en

agua (1 mililitro) a la mezcla de reacción. Se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura, se llevó hasta la temperatura ambiente (RT), y se calentó a 60°C durante 15 minutos. Se agregaron sucesivamente agua, una solución de bicarbonato de sodio, y una solución de tiosulfato de sodio (20 mililitros). El precipitado resultante se filtró y se secó, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo en un 83 por ciento de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.84 - 7.97 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.67 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26 (br. s. 1H), 7.22 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92 - 7.05 (m, 1H), 5.79 (br. s. 1H), 3.25 (s, 3H), 3.02 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.85 (br. s. 2H), 0.61 (br. s. 1H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 618 (M+H⁺).

Paso 4: 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(N-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida

Al bis-(pinacolato)-diboro (103 miligramos, 0.404 milimoles), complejo de [bis-(difenil-fosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(III) (33.0 miligramos, 0.040 milimoles), y acetato de potasio (39.7 miligramos, 0.404 milimoles) bajo una atmósfera de nitrógeno, se les agregaron 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-(N-(4-yodo-3-metil-fenil)-metil-sulfonamido)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (50 miligramos, 0.081 milimoles), y 1,4-dioxano (2 mililitros), y se agitaron durante 12 horas a 80°C. Se formaron el producto y el producto desyodado en una proporción de 80:20. La mezcla se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo (20 mililitros). La solución de acetato de etilo se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo (ACN) / agua / ácido fórmico al 0.1 por ciento), para proporcionar el compuesto del título en un 5 por ciento de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.44 - 8.56 (m, 1H), 7.90 - 8.05 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.12 - 7.25 (m, 3H), 6.77 (s, 0H), 2.84 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.28 (s, 12H), 0.98 (br. s. 1H), 0.79 (br. s.

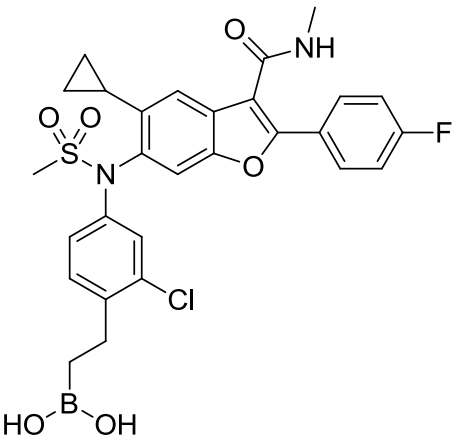
2H), 0.51 (br. s. 1H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 619 (M+H⁺).

Ejemplo 23

Ácido (2-cloro-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)fenetil)-borónico

5

10



Paso 1: 6-(N-(3-cloro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-etil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Se agregó una suspensión de la 6-(N-(3-cloro-4-vinil-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (200 miligramos, 0.371 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros), a una solución agitada de dicloruro de bis-(1,5-ciclo-octadieno)-di-iridio(I) (6.2 miligramos, 0.0091 mili-moles), y difenil-fosfino-butano (7.9 miligramos, 0.019 milimoles) en tetrahidro-furano (THF) (2 mililitros) bajo nitrógeno. Después de 10 minutos, se agregó pinacol-borano (1M en tetrahidrofurano (THF)) (1.1 mililitros, 1.11 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El solvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice con dicloro-metano:metanol para dar 158 miligramos de una mezcla que contenía el 60 por ciento de la 6-(N-(3-cloro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-etil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida. Este material se llevó hasta el siguiente paso

sin mayor purificación. LCMS (m/z , ES^+) = 667 ($M+H^+$).

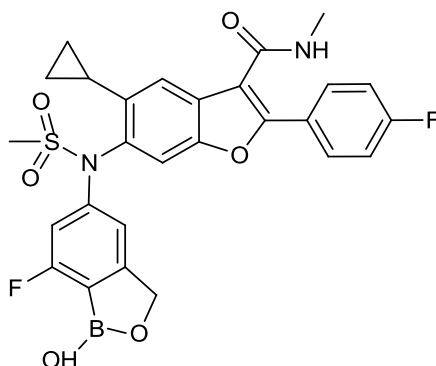
Paso 2: Ácido (2-cloro-4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)fenetil)-borónico

Se agregaron peryodato de sodio (722 miligramos, 3.37 milimoles), y HCl
 5 acuoso 1N (2.70 mililitros, 2.70 milimoles) a una solución fría (0°C) de la 6-(N-(3-cloro-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-etil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (150 miligramos, 0.225 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros). La
 10 mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos, y entonces se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con tiosulfato de sodio acuoso al 5 por ciento y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El
 15 solvente se evaporó y el residuo se sometió a HPLC en fase inversa (C18, acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0.1 por ciento), para dar 33 miligramos (25 por ciento) del compuesto del título como un polvo blanco. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.41 - 8.51 (m, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 7.92 - 8.02 (m, 2 H) 7.59 (s, 2 H) 7.46 - 7.51 (m, 1 H) 7.35 - 7.44 (m, 3 H) 7.29 - 7.35 (m, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 3.37 (s, 3 H) 2.79 - 2.87 (m, 3 H) 2.62 - 2.74 (m, 2 H) 2.11 - 2.24 (m, 1 H) 0.93 - 1.09 (m, 1 H) 0.75 - 0.93 (m, 4 H) 0.46 (m, 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 585 ($M+H^+$).

Ejemplo 24

5-ciclopropil-6-(N-(7-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo-[c][1,2]-oxaborol-5-il)-metil-sulfonamido)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

20



25

Paso 1: 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-3-fluoro-2-nitro-benzoato de metilo

Una mezcla de la 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (1.850 gramos, 4.60 milimoles), 3,5-
 5 difluoro-2-nitro-benzoato de metilo (1.996 gramos, 9.19 milimoles), y Na₂CO₃ (1.462 gramos, 13.79 milimoles) en hexametil-fosforamida (25 mililitros), se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un cojín de Celite[®]. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en gel
 10 de sílice (del 0 al 35 por ciento de EtOAc en hexanos), para dar el 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-3-fluoro-2-nitro-benzoato de metilo (1.61 gramos, 58 por ciento de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.62 (br. s. 1 H), 0.79 - 0.95 (m, 2 H), 0.96 - 1.11 (m, 1 H), 1.84 - 1.97 (m, 1 H), 3.01 (d, *J*=5.0 Hz, 3 H), 3.31 - 3.36 (m, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 5.82 (d, *J*=4.6 Hz, 1 H), 7.22 (t, *J*=8.6 Hz, 2 H), 7.37 - 7.44 (m, 1 H), 7.50 - 7.54 (m, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.83 - 7.92 (m, 2 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 600.2 (M+H⁺).

Paso 2: 2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-3-fluoro-benzoato de metilo

Una suspensión del 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-3-fluoro-2-nitro-benzoato de metilo (810 miligramos, 1.351 milimoles), y Pd/C (al 10 por ciento en peso, 144 miligramos, 0.135 milimoles), se agitó bajo hidrógeno (1 atmósfera) en
 20 tetrahidrofurano (THF) (10.0 mililitros), y metanol (5.0 mililitros) durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de un disco de 45 micras, y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 50 por ciento de EtOAc en hexanos), para dar el 2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-
 25

sulfonamido)-3-fluoro-benzoato de metilo (601 miligramos, 78 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.81 - 1.11 (m, 3 H), 2.14 - 2.26 (m, 1 H), 2.91 - 3.03 (m, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 5.80 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 5.88 (br. s. 2 H), 7.15 - 7.25 (m, 2 H), 7.40 (dd, J=12.1, 2.5 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.80 (dd, J=2.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.84 - 7.94 (m, 2 H). LCMS (m/z, ES+) = 570.3 (M+H+).

Paso 3: 2-bromo-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-3-fluoro-benzoato de metilo

Una solución del 2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-3-fluoro-benzoato de metilo (601 miligramos, 1.055 milimoles) en acetonitrilo (6 mililitros), y HBr concentrado (6 mililitros, 48 por ciento acuoso), se enfrió en un baño de agua helada, y entonces se trató con una solución de nitrito de sodio (95 miligramos, 1.372 milimoles) en agua (1 mililitro). Después de 15 minutos, se agregó a la mezcla bromuro de cobre(I) (182 miligramos, 1.266 milimoles). La mezcla entonces se calentó hasta 50°C. Después de 30 minutos, la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc. Se agregaron a la solución bisulfato de sodio (15 mililitros, 5 por ciento acuoso), y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (20 mililitros). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (40 mililitros), se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró, y entonces se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 35 por ciento de EtOAc en hexanos), para dar el 2-bromo-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-3-fluoro-benzoato de metilo (430 miligramos, 64 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.55 (br. s. 1 H), 0.75 - 0.93 (m, 2 H), 0.97 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 1.88 - 2.04 (m, 1 H), 3.01 (d, J=4.9 Hz, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 5.72 - 5.85 (m, 1 H), 7.21 (t, J=8.6 Hz, 2 H), 7.33 (dd, J=10.0, 2.8 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J=2.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.85 - 7.92 (m, 2

H). LCMS (m/z, ES+) = 633, 635 (M+H+).

Paso 4: 6-(N-(4-bromo-3-fluoro-5-(hidroxi-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

5 Una solución de LiBH₄ (1.018 mililitros, 2M) en tetrahidrofurano (THF) se agregó por goteo a una solución del 2-bromo-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-3-fluoro-benzoato de metilo (430 miligramos, 0.679 milimoles) en metanol (0.5 mililitros) y tetrahidrofurano (THF) (5.0 mililitros) a 0°C. Después de 0.5 horas, se agregó a
10 la mezcla ácido cítrico (4.0 mililitros, 5 por ciento en peso). El solvente orgánico se removió entonces bajo presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (10 mililitros), y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró, para dar la 6-(N-(4-bromo-3-fluoro-5-(hidroxi-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (400 miligramos, 97 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. El material crudo se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.57 (br. s. 1 H), 0.71 - 0.88 (m, 2 H), 0.93 - 1.06 (m, 1 H), 1.96 - 2.02 (m, 1 H), 2.63 (t, J=6.1 Hz, 1 H), 2.96 (d, J=4.8 Hz, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 4.67 (d, J=5.6 Hz, 2 H), 5.96 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 7.08 - 7.21 (m, 3 H), 7.31 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.82 (dd, J=8.7, 5.3 Hz, 2 H). LCMS (m/z, ES+) = 605, 607 (M+H+).

Paso 5: 6-(N-(4-bromo-3-fluoro-5-((metoxi-metoxi)-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

20 Una mezcla de la 6-(N-(4-bromo-3-fluoro-5-(hidroxi-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (350 miligramos, 0.578 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.303 mililitros, 1.734 milimoles), y MOM-Cl (0.110 mililitros, 1.445 milimoles) en tetrahidrofurano
25

(THF) (3.0 mililitros), se agitó a 50°C en un tubo sellado. Después de 23 horas, la solución se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 40 por ciento de EtOAc en hexanos), para dar la 6-(N-(4-bromo-3-fluoro-5-((metoxi-metoxi)-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (303 miligramos, 70 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.59 (br. s. 1 H), 0.74 - 0.94 (m, 2 H), 0.94 - 1.10 (m, 1 H), 1.99 - 2.12 (m, 1 H), 3.00 (d, J=4.9 Hz, 3 H), 3.27 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 4.61 (s, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 5.85 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J=10.0, 2.7 Hz, 1 H), 7.17 - 7.25 (m, 2 H), 7.33 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.83 - 7.92 (m, 2 H). LCMS (m/z, ES+) = 649, 651 (M+H+).

Paso 6: 5-ciclopropil-6-(N-(3-fluoro-5-((metoxi-metoxi)-metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una mezcla de la 6-(N-(4-bromo-3-fluoro-5-((metoxi-metoxi)-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (300 miligramos, 0.462 milimoles), bis-(pinacolato)-diboro (293 miligramos, 1.155 milimoles), acetato de potasio (181 miligramos, 1.848 milimoles), y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (37.7 miligramos, 0.046 milimoles) en 1,4-dioxano (4.0 mililitros), se agitó bajo N₂ a 90°C en un tubo sellado durante la noche. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un cojín de gel de sílice y Celite® y entonces se concentró a sequedad, para dar el producto crudo (306 miligramos) (68 por ciento del compuesto del título, 26 por ciento del subproducto de la desborilación), el cual se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z, ES+) = 697 (M+H+).

Paso 7: 5-ciclopropil-6-(N-(7-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo-[c][1,2]-oxaborol-5-il)-metil-sulfonamido)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-

benzofuran-3-carboxamida

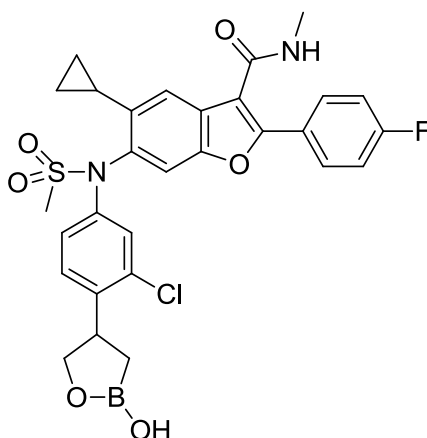
Se agregó ácido clorhídrico acuoso (4 mililitros, 1 N) a una solución de la 5-ciclopropil-6-(N-(3-fluoro-5-((metoxi-metoxi)-metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (306 miligramos) en tetrahidrofurano (THF) (4.0 mililitros), y metanol (0.8 mililitros). La mezcla se calentó hasta 70°C bajo N₂ durante la noche. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el solvente orgánico se removió bajo presión reducida. El producto crudo se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a sequedad. Entonces se agregó metanol (6 mililitros) al material crudo, y se agitó durante 15 minutos. Se formó un sólido blanco, el cual se filtró, para dar 170 miligramos del producto crudo (90 por ciento de pureza). 50 miligramos del producto crudo se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 100 por ciento de EtOAc en dicloro-metano, entonces del 0 al 10 por ciento de metanol en dicloro-metano), para dar la 5-ciclopropil-6-(N-(7-fluoro-1-hidroxil-1,3-dihidro-benzo-[c][1,2]-oxaborol-5-il)-metil-sulfonamido)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (17 miligramos, 6.24 por ciento de rendimiento). Otros 120 miligramos del producto crudo se lavaron con metanol, y se secaron, para dar la 5-ciclopropil-6-(N-(7-fluoro-1-hidroxil-1,3-dihidro-benzo-[c][1,2]-oxaborol-5-il)-metil-sulfonamido)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (106 miligramos, 36.6 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.50 (br. s. 1 H), 0.81 (br. s. 2 H), 0.97 (br. s. 1 H), 2.06 (br. s. 1 H), 2.84 (d, J=4.3 Hz, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 4.95 (s, 2 H), 7.02 (d, J=9.9 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=7.9 Hz, 2 H), 7.41 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 7.97 (dd, J=8.5, 5.6 Hz, 2 H), 8.04 (s, 1 H), 8.49 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 9.28 (s, 1 H). LCMS (m/z, ES+) = 553 (M+H+).

Ejemplo 25

6-(N-(3-cloro-4-(2-hidroxil-1,2-oxaborolan-4-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-

ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

5



10

Paso 1: 6-(N-(3-cloro-4-(3-hidroxi-prop-1-en-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

15

20

25

Una mezcla de 6-(N-(4-bromo-3-cloro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (327 miligramos, 0.552 milimoles), alcohol alílico (0.475 mililitros, 6.9 milimoles), acetato de paladio(II) (29 miligramos, 0.132 milimoles), 1,3-bis-(difenil-fosfino)-propano (108 miligramos, 0.26 milimoles), y trietil-amina (0.7 mililitros, 4.9 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (2 mililitros), y tetrafluoro-borato de 1-butil-3-metil-imidazolio (2 mililitros), se calentó a 135°C en un tubo sellado durante 59 horas.

La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo) dio 75 miligramos (24 por ciento) de la 6-(N-(3-cloro-4-(3-hidroxi-prop-1-en-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7.84 - 7.97 (m, 2 H) 7.60 (s, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.37 - 7.41 (m, 1 H) 7.29 - 7.32 (m, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.16 - 7.24 (m, 3 H) 5.77 - 5.97 (m, 1 H) 5.51 - 5.63 (m, 1 H) 5.17 (s, 1 H) 4.34 - 4.46 (m, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 3.00 (d, *J*=4.88 Hz, 3 H) 2.1 (m, 1 H) 0.99 - 1.10 (m, 1 H) 0.77 - 0.93 (m, 2 H) 0.48 - 0.73 (m, 1 H).). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 569 (M+H⁺).

Paso 2: 6-(N-(3-cloro-4-(3-(metoxi-metoxi)-prop-1-en-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Se agregó cloro-metil-éter de metilo (0.024 mililitros, 0.321 milimoles), a una mezcla de la 6-(N-(3-cloro-4-(3-hidroxi-prop-1-en-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (83 miligramos, 0.146 milimoles), y DIEA (0.076 mililitros, 0.438 milimoles) en dicloro-metano (2 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano, y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró, para dar la 6-(N-(3-cloro-4-(3-(metoxi-metoxi)-prop-1-en-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida como una espuma blanca (76 miligramos, 85 por ciento). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7.89 (dd, $J=8.78$, 5.27 Hz, 2 H) 7.60 (s, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.38 (d, $J=2.15$ Hz, 1 H) 7.26 - 7.31 (m, 1 H) 7.16 - 7.24 (m, 2 H) 5.77 - 5.94 (m, 1 H) 5.56 (s, 1 H) 5.31 (s, 1 H) 5.22 (s, 1 H) 4.65 (s, 2 H) 4.34 (s, 2 H) 3.33 (s, 3 H) 3.27 (s, 3 H) 3.00 (d, $J=4.88$ Hz, 3 H) 1.87 - 2.29 (m, 1 H) 0.14 - 1.47 (m, 4 H). LCMS (m/z , ES^+) = 613 ($\text{M}+\text{H}^+$).

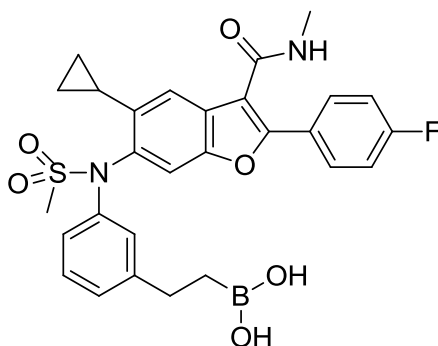
Paso 3: 6-(N-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-4-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

El dicloruro de bis-(1,5-ciclo-octadieno)-di-iridio(I) (2.054 mili-gramos, 3.06 micromoles), y difenil-fosfino-butano (2.61 miligramos, 6.12 micromoles) se disolvieron en tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro) bajo nitrógeno. Se agregó una solución de la 6-(N-(3-cloro-4-(3-(metoxi-metoxi)-prop-1-en-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (75 miligramos, 0.122 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro). Después de agitar durante 10 minutos, se agregó pinacol-borano (1M en tetrahidrofurano

(THF)) (0.367 mililitros, 0.367 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice con hexano:EtOAc, para dar una mezcla que contenía el 47 por ciento del compuesto del título. A este material se le agregaron tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro) y HCl acuoso 1N (1 mililitro, 1.00 milimoles). Después de calentar hasta 70°C durante 18 horas, el solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (C18, acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0.1 por ciento), para dar el compuesto del título (7.8 miligramos, 10.2 por ciento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.71 (s, 1 H) 8.41 - 8.50 (m, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.90 - 8.01 (m, 2 H) 7.32 - 7.52 (m, 5 H) 7.17 (s, 1 H) 4.12 - 4.27 (m, 1 H) 3.62 - 3.83 (m, 2 H) 3.39 (s, 3 H) 2.82 (d, *J*=4.69 Hz, 3 H) 2.09 - 2.22 (m, 1 H) 1.17 - 1.32 (m, 1 H) 0.92 - 1.06 (m, 2 H) 0.72 - 0.90 (m, 2 H) 0.46 (m, 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 597 (M+H⁺).

Ejemplo 26

Ácido (3-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)fenetil)-borónico



Paso 1: 6-((3-bromo-fenil)-amino)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxilato de etilo

Una mezcla del 6-amino-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxilato de etilo (1.00 gramos, 2.95 milimoles), ácido (3-bromo-fenil)-borónico (1.184 gramos, 5.89 milimoles), acetato de cobre(II) (0.803 gramos, 4.42 milimoles), trietil-amina (1.232 mililitros, 8.84 milimoles), y tamices

moleculares de 4 Ångstroms (2 gramos), se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:EtOAc), para dar el 6-((3-bromo-fenil)-amino)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxilato de etilo (740 miligramos, 51 por ciento). LCMS (m/z , ES^+) = 494, 496 ($M+H$, $M+2$).

Paso 2: 6-(N-(3-bromo-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxilato de etilo

Una solución de bis-(trimetil-silil)-amida de litio (1M en tetrahidrofurano (THF)) (1.93 mililitros, 1.93 milimoles) se agregó por goteo a una solución del 6-((3-bromo-fenil)-amino)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxilato de etilo (734 miligramos, 1.48 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) a -78°C . La mezcla se agitó durante 45 minutos, y entonces se le agregó una solución de cloruro de metan-sulfonilo (0.463 mililitros, 5.94 mili-moles) en tetrahidrofurano (THF) (1.5 mililitros), a -78°C . Después de la adición completa, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:EtOAc), para dar el 6-(N-(3-bromo-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxilato de etilo (318 miligramos, 37 por ciento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.20 (s, 1 H) 8.03 - 8.13 (m, 2 H) 7.62 - 7.66 (m, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.43 (s, 4 H) 7.30 - 7.39 (m, 1 H) 4.26 - 4.41 (m, 2 H) 3.42 (s, 3 H) 2.12 - 2.26 (m, 1 H) 1.28 - 1.37 (m, 3 H) 0.71 - 1.14 (m, 4 H) 0.41 (m, 1 H).%). LCMS (m/z , ES^+) = 572, 574 ($M+H$, $M+2$).

Paso 3: Ácido 6-(N-(3-bromo-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxílico

Se agregó monohidrato de hidróxido de litio (68.5 miligramos, 1.630

milimoles) a una suspensión del 6-(N-(3-bromo-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxilato de etilo (311 miligramos, 0.543 milimoles) en THF:MeOH:agua / 3:1:1 (10 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó con HCl 2N acuoso, y se evaporaron los solventes volátiles. El residuo se dividió entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para dar el ácido 6-(N-(3-bromo-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (309 miligramos, cuantitativo) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.01 - 8.13 (m, 2 H) 7.77 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.54 (t, *J*=1.95 Hz, 1 H) 7.39 (dd, *J*=8.21, 1.37 Hz, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 1 H) 7.17 - 7.26 (m, 3 H) 3.27 (s, 3 H) 2.11 (s, 1 H) 0.74 - 1.18 (m, 3 H) 0.48 - 0.74 (m, 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 544, 546 (M+H, M+2).

Paso 4: 6-(N-(3-bromo-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Se agregó HATU (237 miligramos, 0.624 milimoles) a una solución del ácido 6-(N-(3-bromo-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclo-propil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (283 miligramos, 0.520 milimoles), clorhidrato de metil-amina (70.2 miligramos, 1.040 milimoles), y DIEA (0.318 mililitros, 1.819 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo), para dar la 6-(N-(3-bromo-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (230 miligramos, 79 por ciento) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.47 (s, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.96 (dd, *J*=8.98, 5.47 Hz, 2 H) 7.60 (t, *J*=2.05 Hz, 1 H) 7.27 - 7.54 (m, 5 H) 7.18

(s, 1 H) 3.41 (s, 3 H) 2.82 (d, $J=4.69$ Hz, 3 H) 2.07 - 2.22 (m, 1 H) 0.65 - 1.09 (m, 3 H) 0.41 (m, 1 H). LCMS (m/z , ES^+) = 557, 559 ($M+H$, $M+2$).

Paso 5: 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(N-(3-vinil-fenil)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida

5 Una mezcla de la 6-(N-(3-bromo-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (221 miligramos, 0.396 milimoles), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxa-borolano (0.134 mililitros, 0.793 milimoles), [1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(II) formando
complejo con dicloro-metano (32.4 miligramos, 0.040 milimoles), y carbonato de
10 sodio (126 miligramos, 1.189 milimoles) en dioxano:agua / 4:1 (5 mililitros), se calentó en un reactor de microondas a 130°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:EtOAc), para dar la 5-ciclo-propil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(N-(3-vinil-fenil)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (171 miligramos, 85 por ciento de pureza) como una espuma grisácea pegajosa. LCMS (m/z , ES^+) = 505 ($M+H^+$). Este material se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación.

Paso 6: 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(N-(3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-etil)-fenil)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida

El dicloruro de bis-(1,5-ciclo-octadieno)-di-iridio(I) (5.29 miligramos, 7.88 micromoles), y difenil-fosfino-butano (6.72 mili-gramos, 0.016 milimoles) se disolvieron en tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros) bajo nitrógeno. Se agregó una
20 suspensión de 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(N-(3-vinil-fenil)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (159 miligramos, 0.315 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros). Después de agitar durante 10 minutos, se agregó pinacol-borano (1M en tetrahidrofurano (THF)) (0.95 mililitros, 0.945 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El
25

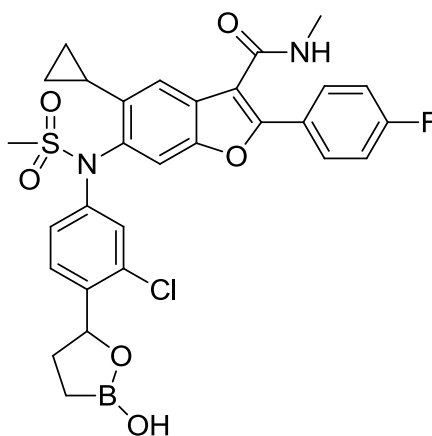
solvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (diclorometano:metanol), para dar la 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(N-(3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-etil)-fenil)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (75 miligramos, 38 por ciento, 82 por ciento de pureza). Este material se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. LCMS (m/z, ES⁺) = 633 (M+H⁺).

Paso 7: Ácido (3-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-fenetil)-borónico

Se agregaron peryodato de sodio (380 miligramos, 1.78 mili-moles) y HCl 1N acuoso (1.5 mililitros, 1.5 milimoles) a una solución fría (0°C) de la 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(N-(3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-etil)-fenil)-metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida (75 miligramos, 0.119 mili-moles) en tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos, y entonces se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de una hora, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se separó y se lavó con tiosulfato de sodio acuoso al 5 por ciento y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó y el residuo se sometió a HPLC en fase inversa (C18, acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0.1 por ciento), para dar el compuesto del título (22 miligramos, 34 por ciento) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.42 - 8.53 (m, 1 H) 8.06 - 8.13 (m, 1 H) 7.92 - 8.02 (m, 2 H) 7.55 (s, 2 H) 7.34 - 7.46 (m, 3 H) 7.24 - 7.30 (m, 2 H) 7.14 - 7.18 (m, 1 H) 7.04 - 7.11 (m, 1 H) 2.83 (d, *J*=4.68 Hz, 3 H) 2.58 - 2.67 (m, 2 H) 2.48 - 2.55 (m, 3 H) 2.15 - 2.31 (m, 1 H) 0.94 - 1.11 (m, 1 H) 0.75 - 0.94 (m, 4 H) 0.47 (m, 1 H). LCMS (m/z, ES⁺) = 551 (M+H⁺).

Ejemplo 27

6-(N-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-5-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida



5

Paso 1: 6-(N-(3-cloro-4-vinil-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

10

Una mezcla de la 6-(N-(4-bromo-3-cloro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (1.00 gramos, 1.69 milimoles), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (138 miligramos, 0.169 milimoles), carbonato de sodio (537 miligramos, 5.07 milimoles), y pinacol-éster del ácido vinil-borónico (0.573 mililitros, 3.38 milimoles) en una mezcla de 9:1 de 1,4-dioxano y agua (20 mililitros), se desgasificó y se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, entonces se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 vez), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo de aceite color café claro se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, gradiente del 0 al 50 por ciento de EtOAc en hexanos), para proporcionar el compuesto del título (821 miligramos, 90 por ciento) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.46 (q, 1H), 8.08 - 8.14 (m, 1H), 7.92 - 8.02 (m, 2H), 7.70 - 7.76 (m, 1H), 7.34 - 7.47 (m, 4H), 7.17 - 7.24 (m, 1H), 6.96 (dd, 1H), 5.87 (d, 1H), 5.44 (d, 1H), 3.39 - 3.47 (m, 3H), 2.83 (d, 3H), 2.04 - 2.16 (m, 1H), 0.73 - 1.03 (m, 3H), 0.36 - 0.55 (m, 1H). LCMS (m/z , ES^+) = 539 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15

20

Paso 2: 6-(N-(3-cloro-4-formil-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

25

Una suspensión de la 6-(N-(3-cloro-4-vinil-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (890 miligramos, 1.65 milimoles) en 1:1 de tetrahidro-furano (THF)/agua (36 mililitros), se trató con una solución de tetróxido de osmio (al 2.5 por ciento en terbutanol, 0.415 mililitros, 0.033 milimoles), y se agitó durante unos minutos. La solución resultante se trató con peryodato de sodio (883 miligramos, 4.13 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con 1:1 de agua/salmuera (1 vez), y entonces con salmuera (1 vez). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se filtró, y el filtrado se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, gradiente del 0 al 50 por ciento de EtOAc en hexanos), para proporcionar el compuesto del título (0.45 gramos, 50 por ciento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.23 (s, 1H), 8.45 - 8.53 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 - 8.01 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.35 - 7.46 (m, 3H), 7.31 (dd, 1H), 7.24 - 7.29 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.84 (d, 3H), 1.89 - 1.98 (m, 1H), 0.68 - 1.02 (m, 3H), 0.42 - 0.58 (m, 1H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 541 (M+H⁺).

Paso 3: 6-(N-(3-cloro-4-(1-hidroxi-alil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una solución de la 6-(N-(3-cloro-4-formil-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (0.25 gramos, 0.46 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) se enfrió hasta 0°C y se trató con bromuro de vinilmagnesio (1M en tetrahidrofurano (THF), 1.02 mililitros). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente a medida que se fundía el baño. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio saturado, y se extrajo con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y se

concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, gradiente del 0 al 60 por ciento de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título (188 miligramos, 72 por ciento) como una espuma blanca. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.45 (q, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 - 8.01 (m, 2H), 7.36 - 7.56 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 5.90 (ddd, 1H), 5.71 (d, 1H), 5.35 (t, 1H), 5.22 (dt, 1H), 5.04 - 5.11 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.83 (d, 3H), 2.09 - 2.19 (m, 1H), 0.76 - 1.07 (m, 3H), 0.39 - 0.54 (m, 1H). LCMS (m/z , ES^+) = 569 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Paso 4: 6-(N-(3-cloro-4-(1-(metoxi-metoxi)-alil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

A una solución de la 6-(N-(3-cloro-4-(1-hidroxi-alil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (210 miligramos, 0.37 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (7 mililitros), se le agregaron DIEA (0.084 mililitros, 0.48 milimoles), y cloro-metil-metil-éter (0.16 mililitros, 2.12 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche. Se agregó otra porción de DIEA (0.32 mililitros, 1.85 milimoles), y se continuó el calentamiento durante otras 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 vez), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, gradiente del 0 al 60 por ciento de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título (175 miligramos, 77 por ciento) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.45 (q, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 - 8.00 (m, 2H), 7.36 - 7.53 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 5.88 (ddd, 1H), 5.38 (d, 1H), 5.18 - 5.30 (m, 2H), 4.66 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 3.38 - 3.46 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.83 (d, 3H), 2.08 - 2.17 (m, 1H), 0.92 - 1.06 (m, 1H), 0.75 - 0.91 (m, 2H),

0.39 - 0.51 (m, 1H). LCMS (m/z , ES^+) = 613 ($M+H^+$).

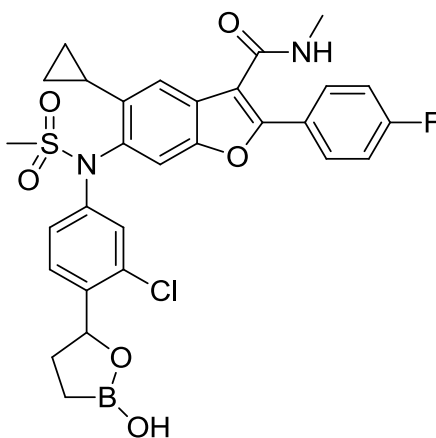
Paso 5: 6-(N-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-5-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

5 Una solución de la 6-(N-(3-cloro-4-(1-(metoxi-metoxi)-alil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (125 miligramos, 0.20 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), se trató con $Rh(CO)Cl(PPh_3)_2$ (14 miligramos, 0.02 milimoles), se purgó con nitrógeno, y se trató con una solución de pinacol-borano (1M en tetrahidrofurano
10 (THF), 1.22 mililitros). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), y se trató con $(Ir(COD)Cl)_2$ (13.7 miligramos, 0.02 milimoles) y DPPE (16.3 miligramos, 0.041 milimoles). Después de agitar durante 5 minutos, se agregó una solución de pinacol-borano (1M en tetrahidrofurano (THF), 1.22 mili-litros). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, y se concentró bajo presión reducida. Por separado, se repitió el procedimiento anterior utilizando la misma secuencia de pasos, sobre la 6-(N-(3-cloro-4-(1-(metoxi-metoxi)-alil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-
15 fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (49 miligramos, 0.08 milimoles), utilizando cantidades proporcionales de los reactivos idénticos. Ambos residuos se sometieron a purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en hexanos), para proporcionar un aceite amarillo pálido, el cual se llevó adelante
20 sin caracterización. El aceite se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros) y HCl 1N (5 mililitros), y se calentó a 70°C durante 16 horas, en cuyo tiempo, se agregó metanol (1 mililitro), y se continuó el calentamiento durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con
25 agua, y se extrajo con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se

lavarón con salmuera (1 vez), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, gradiente del 0 al 100 por ciento de acetato de etilo en dicloro-metano, entonces del 0 al 3.5 por ciento de metanol en dicloro-metano) proporcionó el compuesto del título (32 miligramos, 19 por ciento en 2 pasos) como una espuma grisácea. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.45 (q, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 - 8.01 (m, 2H), 7.34 - 7.54 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 5.32 (t, 1H), 3.38 - 3.44 (m, 3H), 2.83 (d, 3H), 2.36 - 2.46 (m, 1H), 2.09 - 2.21 (m, 1H), 1.49 - 1.63 (m, 1H), 0.76 - 1.09 (m, 5H), 0.35 - 0.55 (m, 1H). LCMS (m/z , ES^+) = 597 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 28

6-(N-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-5-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida, enantiómero 1



Paso 1: 6-(N-(3-cloro-4-(1-hidroxi-alil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida, enantiómeros 1 y 2

Una solución de la 6-(N-(3-cloro-4-formil-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (1.17 gramos, 2.16 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros) se enfrió hasta 0°C y se

trató con bromuro de vinilmagnesio (1M en tetrahidrofurano (THF), 4.76
 mililitros). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura
 ambiente a medida que se fundía el baño. Se agregó una porción adicional de
 bromuro de vinil-magnesio (0.43 mililitros) después de unas cuantas horas. Se
 5 continuó la agitación y la mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio
 saturado, y se extrajo con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas
 se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron bajo presión reducida. La
 purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice,
 gradiente del 0 al 60 por ciento de EtOAc en hexanos) proporcionó el
 10 compuesto del título (0.87 gramos, 71 por ciento) como una espuma blanca.
 Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía de fluidos supercrítica
 (Chiral Tech ADH, 30 por ciento de metanol, 140 bar, 40°C, 90 mililitros/minuto).
 Ambos enantiómeros fueron espumas blancas. El enantiómero 1 eluido
 primeramente pesó 380 mili-gramos, y el enantiómero 2 eluido después pesó
 370 miligramos. Enantiómero #1 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.44 (q,
 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 - 8.01 (m, 2H), 7.35 - 7.55 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 5.90
 (ddd, 1H), 5.70 (d, 1H), 5.35 (t, 1H), 5.22 (dt, 1H), 5.08 (dt, 1H), 3.40 (s, 3H),
 2.83 (d, 3H), 2.10 - 2.20 (m, 1H), 0.77 - 1.06 (m, 3H), 0.40 - 0.53 (m, 1H). LCMS
 15 (m/z, ES^+) = 569 (M+H $^+$). Enantiómero #2 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm
 8.44 (q, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 - 8.01 (m, 2H), 7.36 - 7.56 (m, 5H), 7.18 (s, 1H),
 5.90 (ddd, 1H), 5.70 (d, 1H), 5.35 (t, 1H), 5.22 (dt, 1H), 5.08 (dt, 1H), 3.40 (s,
 3H), 2.83 (d, 3H), 2.09 - 2.20 (m, 1H), 0.76 - 1.06 (m, 3H), 0.40 - 0.54 (m, 1H).
 LCMS (m/z, ES^+) = 569 (M+H $^+$).

20

Paso 2: 6-(N-(3-cloro-4-(1-(metoxi-metoxi)-alil)-fenil)-metil-
sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-
carboxamida, enantiómero 1

A una solución de la 6-(N-(3-cloro-4-(1-hidroxi-alil)-fenil)-metil-
 25 sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida,

enantiómero 1 (350 miligramos, 0.62 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), se le agregaron DIEA (0.32 mililitros, 1.85 milimoles), y cloro-metil-metil-éter (0.12 mililitros, 1.54 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche. Se agregaron porciones adicionales de DIEA (0.32 mililitros, 1.85 milimoles), y cloro-metil-metil-éter (0.12 mililitros, 1.54 milimoles), y se continuó el calentamiento durante otras 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 vez), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, gradiente del 0 al 50 por ciento de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título (350 miligramos, 93 por ciento) como un semisólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.46 (q, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91 - 7.99 (m, 2H), 7.35 - 7.52 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 5.87 (ddd, 1H), 5.36 (d, 1H), 5.17 - 5.29 (m, 2H), 4.65 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.82 (d, 3H), 2.05 - 2.17 (m, 1H), 0.92 - 1.04 (m, 1H), 0.73 - 0.89 (m, 2H), 0.37 - 0.50 (m, 1H). LCMS (m/z, ES⁺) = 613 (M+H⁺).

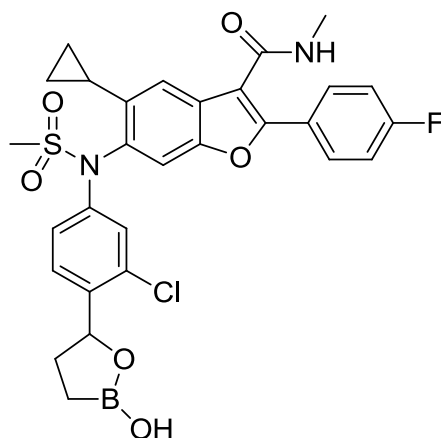
Paso 3: 6-(N-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-5-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida, enantiómero 1

Una solución de la 6-(N-(3-cloro-4-(1-(metoxi-metoxi)-alil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida, enantiómero 1 (52 miligramos, 0.085 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros), se trató con (Ir(COD)Cl)₂ (5.7 miligramos, 8.5 micromoles), y DPPE (6.8 miligramos, 0.017 milimoles). Después de agitar durante 25 minutos, se agregó una solución de pinacol-borano (1M en tetrahidrofurano (THF), 0.25 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 0.5 horas, y se concentró bajo presión reducida. Por separado, se repitió el procedimiento anterior, utilizando

cantidades proporcionales de los reactivos, sobre la 6-(N-(3-cloro-4-(1-(metoxi-
 metoxi)-alil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-
 benzofuran-3-carboxamida, enantiómero 1 (296 miligramos, 0.48 milimoles).
 Los dos residuos se sometieron a una purificación mediante cromatografía por
 5 evaporación instantánea (gel de sílice, gradiente del 0 al 100 por ciento de
 EtOAc en hexanos), para proporcionar un aceite incoloro, el cual se llevó
 adelante sin caracterización. El aceite se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (10
 mililitros), HCl 1N (10 mililitros), y metanol (1 mililitro), y se calentó a 70°C
 durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se
 10 diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas
 combinadas se lavaron con salmuera (1 vez), se secaron sobre sulfato de
 sodio, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante
 cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, gradiente del 0 al 100
 por ciento de acetato de etilo en dicloro-metano, entonces del 0 al 3.5 por ciento
 de metanol en dicloro-metano), seguida por liofilización, proporcionó el
 compuesto del título (85 miligramos, 25 por ciento en 2 pasos) como un sólido
 blanco esponjoso. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.40 - 8.49
 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 - 8.03 (m, 2H), 7.34 - 7.56 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 5.29
 15 - 5.37 (m, 1H), 3.38 - 3.46 (m, 3H), 2.84 (d, 3H), 2.37 - 2.47 (m, 1H), 2.10 - 2.22
 (m, 1H), 1.50 - 1.73 (m, 1H), 0.75 - 1.08 (m, 5H), 0.37 - 0.56 (m, 1H). LCMS
 (*m/z*, ES⁺) = 597 (M+H⁺).

Ejemplo 29

20 **6-(N-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-5-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-**
ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida,
enantiómero 2



5

Paso 1: 6-(N-(3-cloro-4-(1-(metoxi-metoxi)-alil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida, enantiómero 2

10

A una solución de la 6-(N-(3-cloro-4-(1-hidroxi-alil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida, enantiómero 2 (340 miligramos, 0.58 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (7 mililitros), se le agregaron DIEA (0.42 mililitros, 2.39 milimoles), y cloro-metil-metil-éter (0.14 mililitros, 1.79 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche. Se agregaron porciones adicionales de DIEA (0.42 mililitros, 2.39 milimoles), y cloro-metil-metil-éter (0.14 mililitros, 1.79 milimoles) y se continuó la agitación durante otras 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 vez), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, gradiente del 0 al 50 por ciento de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título (342 miligramos, 93 por ciento) como un semisólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.45 - 8.51 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 - 8.02 (m, 2H), 7.37 - 7.54 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 5.89 (ddd, 1H), 5.38 (d, 1H), 5.18 - 5.32 (m, 2H), 4.67 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.84 (d, 3H), 2.08 - 2.19 (m, 1H), 0.77 - 1.06 (m, 3H), 0.41 - 0.51

15

20

25

(m, 1H). LCMS (m/z, ES⁺) = 613 (M+H⁺).

Paso 2: 6-(N-(3-cloro-4-(2-hidroxi-1,2-oxaborolan-5-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida, enantiómero 2

5 Una solución de la 6-(N-(3-cloro-4-(1-(metoxi-metoxi)-alil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida, enantiómero 2 (340 miligramos, 0.56 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (15 mililitros), se trató con (Ir(COD)Cl)₂ (37 miligramos, 0.055 milimoles), y DPPE (44 miligramos, 0.11 milimoles). Después de agitar durante 30 minutos, se
10 agregó una solución de pinacol-borano (1M en tetrahidrofurano (THF), 1.66 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 0.5 horas, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a una purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en hexanos), para proporcionar un aceite incoloro que se llevó adelante sin caracterización. El aceite se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), HCl 1N (10 mililitros), y metanol (1 mililitro), y se calentó a 70°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (2 veces). Las capas
15 orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 vez), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, gradiente del 0 al 100 por ciento de acetato de etilo en dicloro-metano, entonces del 0 al 3.5 por ciento de metanol en dicloro-metano), seguida por liofilización,
20 proporcionó el compuesto del título (124 miligramos, 38 por ciento en 2 pasos) como un sólido blanco esponjoso. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.42 - 8.49 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93 - 8.02 (m, 2H), 7.35 - 7.55 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 5.33 (t, 1H), 3.39 - 3.45 (m, 3H), 2.84 (d, 3H), 2.37 - 2.47 (m, 1H),
25 2.12 - 2.22 (m, 1H), 1.49 - 1.64 (m, 1H), 0.77 - 1.07 (m, 5H), 0.41 - 0.52 (m, 1H).

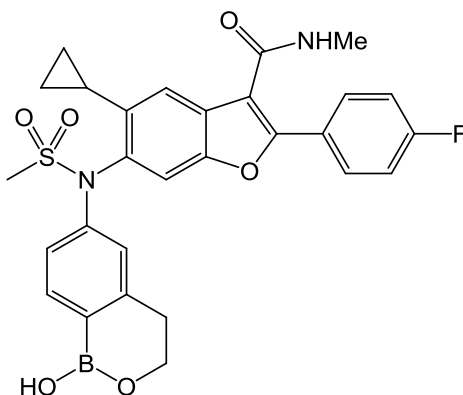
LCMS (m/z , ES^+) = 597 ($M+H^+$).

Ejemplo 30

5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-(N-(1-hidroxi-3,4-dihidro-1H-benzo-[c][1,2]-oxaborinin-6-il)-metil-sulfonamido)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

5

10



Paso 1: 2-(5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoi)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-nitro-fenil)-malonato de dimetilo

15

20

25

A una suspensión agitada de Cs_2CO_3 (17.5 gramos, 53.8 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (20 mililitros) bajo una atmósfera de nitrógeno, se le agregó malonato de dimetilo (2.57 mililitros, 22.4 milimoles) a temperatura ambiente, seguido por la adición de una solución de la 6-(N-(3-cloro-4-nitro-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida sonicada (10.0 gramos, 17.9 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (50 mililitros) a temperatura ambiente mediante adición por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (40 mililitros, 3 veces). La capa orgánica se lavó con agua (50 mililitros, 3 veces), se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó a sequedad. El producto crudo se trituró con éter y se recolectó el sólido mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título en un 68 por ciento de rendimiento. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.51 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.04 (s,

1H), 7.90 - 8.00 (m, 2H), 7.36 - 7.51 (m, 3H), 7.26 - 7.31 (m, 1H), 7.14 - 7.20 (m, 1H), 5.45 - 5.56 (m, 1H), 3.52 - 3.64 (m, 9H), 2.84 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.88 - 2.03 (m, 1H), 0.82 - 1.00 (m, 2H), 0.69 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 0.29 - 0.50 (m, 1H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 654 (M+H⁺).

5 **Paso 2: Ácido 2-(5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-nitro-fenil)-acético**

A una solución agitada del 2-(5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-nitro-fenil)-malonato de dimetilo (10.0 gramos, 15.3 milimoles) en 1:1:1 de THF/MeOH/agua, se le
10 agregó NaOH 3N acuoso (20 mililitros). La mezcla resultante se calentó a 55°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se trató con HCl 5N acuoso a un pH de 5. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mililitros, 3 veces). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con metanol y éter, y se recolectó el sólido mediante filtración para dar el compuesto del título en un 75 por ciento de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d* 6) δ ppm 12.52 (br. s. 1 H) 8.49 (q, J=4.23 Hz, 1 H) 8.09 - 8.15 (m, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 7.96 (d, J=3.32 Hz, 4 H) 7.31 - 7.44 (m, 4 H) 7.25 (s, 1 H) 3.98
15 (s, 2 H) 3.56 (s, 3 H) 2.84 (d, J=4.69 Hz, 3 H) 1.94 - 2.03 (m, 1 H) 0.85 (d, J=3.13 Hz, 3 H) 0.48 (br. s. 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 583 (M+H⁺).

Paso 3: 2-(5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-nitro-fenil)-acetato de metilo

A una solución agitada del ácido 2-(5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-nitro-fenil)-acético (2.00
20 gramos, 3.44 milimoles) en 10 mililitros de N,N-dimetil-formamida / MeOH, 1:1, se le agregó TMS-diazometano 2M en hexano (0.786 gramos, 6.88 milimoles) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se diluyó con
25 agua, y se extrajo en EtOAc. La solución de acetato de etilo se lavó con agua,

se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó a sequedad, para dar el compuesto del título en un 70 por ciento de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.04 (d, *J*=9.19 Hz, 1 H) 7.88 (br. s. 0 H) 7.80 (t, *J*=6.06 Hz, 2 H) 7.46 (s, 1 H) 7.44 (br. s. 1 H) 7.28 (dd, *J*=9.18, 1.95 Hz, 1 H) 7.08 - 7.18 (m, 3 H) 6.13 (br. s. 1 H) 3.88 (s, 2 H) 3.62 (s, 3 H) 3.29 (s, 3 H) 2.93 (d, *J*=2.93 Hz, 3 H) 2.88 (s, 2 H) 2.79 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H) 1.82 - 1.93 (m, 1 H) 0.67 - 0.98 (m, 3 H) 0.49 (br. s. 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 596 (M+H⁺).

Paso 4: 2-(2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-fenil)-acetato de metilo

Una solución del 2-(5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-nitro-fenil)-acetato de metilo (1.00 gramos, 1.68 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), se sometió a hidrogenación atmosférica en la presencia de paladio al 20 por ciento sobre carbón. Después de 10 horas, el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, el catalizador se removió mediante filtración a través de Celite, y el filtrado se concentró a sequedad a presión reducida. El material crudo se sometió a cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, hexano/EtOAc), para dar el compuesto del título en un 65 por ciento de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7.84 - 7.92 (m, 2 H) 7.68 (s, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 3 H) 7.18 (t, *J*=8.60 Hz, 2 H) 6.66 (d, *J*=8.40 Hz, 1 H) 5.84 (d, *J*=4.49 Hz, 1 H) 4.11 - 4.19 (m, 2 H) 3.68 (s, 3H) 3.52 (s, 2 H) 3.14 - 3.20 (m, 3 H) 2.94 - 3.02 (m, 3 H) 2.21 - 2.30 (m, 1 H) 0.96 (br. s. 2 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 566 (M+H⁺).

Paso 5: 6-(N-(4-amino-3-(2-hidroxi-etil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

A una solución del 2-(2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-fenil)-acetato de metilo (500 miligramos, 0.884 milimoles) en tetrahidro-furano (THF) (6 mililitros) a 0°C

se le agregó hidruro de litio y aluminio 3.5M/tetrahidrofurano (THF) (0.20 mililitros, 0.71 milimoles). Después de agitar durante 45 minutos a 0°C, el procesamiento acuoso seguido por cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, hexano/EtOAc) proporcionó el compuesto del título en un 65 por ciento de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7.89 (dd, J=7.82, 5.47 Hz, 1 H) 7.70 (s, 0 H) 7.40 (s, 1 H) 7.15 - 7.25 (m, 2 H) 6.61 - 6.73 (m, 1 H) 5.78 (br. s. 0 H) 3.89 (t, J=5.96 Hz, 1 H) 3.18 (s, 2 H) 3.10 - 3.24 (m, 3 H) 3.00 (d, J=4.89 Hz, 1 H) 2.76 (t, J=5.86 Hz, 1 H) 2.29 (br. s. 0 H) 0.99 (br. s. 2 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 538 (M+H⁺).

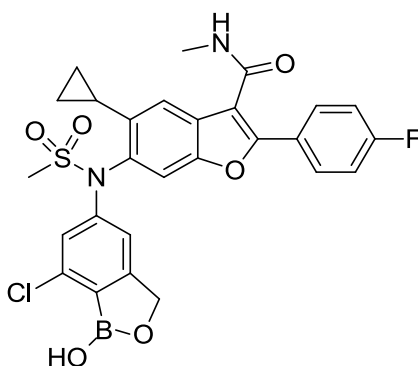
Paso 6: 6-(N-(4-bromo-3-(2-hidroxi-etil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

A una solución de la 6-(N-(4-amino-3-(2-hidroxi-etil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (250 miligramos, 0.465 milimoles) en MeCN (1 mililitro) mantenida a 0°C, se le agregó nitrito de sodio (80 mili-gramos, 1.16 milimoles) disuelto en agua (0.50 mililitros), seguido por HBr acuoso al 48 por ciento (0.25 mililitros). La mezcla resultante se trató con bromuro de cobre(I) (133 miligramos, 0.930 milimoles) en HBr acuoso al 48 por ciento (0.30 mililitros). Después de agitar a 60°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, hexano/EtOAc), para proporcionar el compuesto del título en un 65 por ciento de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.36 - 8.51 (m, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.92 (dd, J=8.89, 5.37 Hz, 2 H) 7.49 - 7.62 (m, 1 H) 7.31 - 7.49 (m, 3 H) 7.09 - 7.26 (m, 2 H) 4.69 (t, J=5.28 Hz, 1 H) 3.46 - 3.60 (m, 2 H) 3.30 - 3.40 (m, 3 H) 2.72 - 2.87 (m, 5 H) 2.04 - 2.22 (m, 1 H) 0.70 - 1.06 (m, 3 H) 0.41 (br. s. 1 H).). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 601,603 (M+H⁺).

Paso 7: 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-(N-(1-hidroxi-3,4-dihidro-1H-benzo-[c][1,2]-oxaborinin-6-il)-metil-sulfonamido)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

A una solución desoxigenada de la 6-(N-(4-bromo-3-(2-hidroxi-etil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (100 miligramos, 0.166 milimoles) en 1,4-dioxano (4 mililitros) y agua (1.0 mililitros), se le agregó K₂CO₃ (92 miligramos, 0.665 milimoles), seguido por 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-(1,3,2-dioxaborolano) (84 miligramos, 0.33 mili-moles) y PdCl₂(dppf) (12.16 miligramos, 0.017 milimoles), bajo una purga con nitrógeno. Entonces la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró para remover los sólidos. El filtrado se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con agua (1 vez), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante RP-HPLC (C18, MeCN/agua/ácido fórmico al 0.1 por ciento), para proporcionar el compuesto del título en un 65 por ciento de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d* 6) δ ppm 7.89 (dd, *J*=8.60, 5.28 Hz, 2 H) 7.67 - 7.71 (m, 1 H) 7.57-7.62 (m, 1 H) 7.45 - 7.49 (m, 1 H) 7.13 - 7.25 (m, 4 H) 5.79 (d, *J*=3.91 Hz, 1 H) 4.31 (s, 1 H) 4.19 (t, *J*=5.96 Hz, 2 H) 3.29 (s, 3 H) 3.01 (d, *J*=4.89 Hz, 3 H) 2.89 (t, *J*=5.86 Hz, 2 H) 2.02 - 2.13 (m, 1 H) 1.02 (br. s. 1 H) 0.83 (br. s. 2 H) 0.61 (br. s. 1 H). LCMS (*m/z*, ES⁺) = 549 (M+H⁺).

Ejemplo 31: 6-(N-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo-[c][1,2]-oxaborol-5-il)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida



5

Paso 1: 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoi)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-nitro-benzoato de metilo

10

Una mezcla de 55.0 gramos (123 milimoles) de 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-6-(metil-sulfonamido)-benzofuran-3-carboxamida, 36.7 gramos (184 milimoles) de 5-fluoro-2-nitro-benzoato de metilo, y 39.1 gramos (369 milimoles) de carbonato de sodio en 400 mililitros de dimetil-formamida, se calentó a 70°C con agitación vigorosa. Después de 72 horas, la LCMS indicó que la reacción estaba casi completa. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con 300 mililitros de EtOAc, y se filtró a través de un lecho de Celite para remover los sólidos. La torta del filtro se lavó con EtOAc hasta que el filtrado quedó incoloro, lo cual dio un volumen del filtrado total de 1.2 litros. El filtrado se transfirió a un embudo de separación, dividido con 1.4 litros de NaCl acuoso al 5 por ciento, y las fases se separaron. La solución acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de 300 mililitros de EtOAc. Las soluciones en EtOAc combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 95 por ciento (2 veces), NaCl acuoso saturado (1 vez), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para obtener aproximadamente 200 mililitros mediante evaporación giratoria. En este punto se empezó a cristalizar un sólido. La suspensión se diluyó con 200 mililitros de dicloro-metano y la suspensión se agitó durante la noche. La suspensión entonces se enfrió en un baño de agua helada durante 2 horas y el sólido se recolectó mediante filtración al vacío. La torta del filtro se lavó dos veces con EtOAc / DCM, 1:1, frío, se secó al aire con

15

20

25

succión durante 30 minutos, y entonces se secó al vacío durante la noche, para proporcionar 59.6 gramos (83 por ciento) del 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-nitro-benzoato de metilo como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

5 8.52 (q, *J*=4.42 Hz, 1 H) 8.13 (d, *J*=9.07 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 7.93 - 8.01 (m, 2 H) 7.57 (d, *J*=2.63 Hz, 1 H) 7.53 (dd, *J*=9.07, 2.73 Hz, 1 H) 7.38 - 7.46 (m, 2 H) 7.29 (s, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.60 (s, 3 H) 2.85 (d, *J*=4.59 Hz, 3 H) 1.87 - 2.04 (m, 1 H) 0.87 (m, 2 H) 0.73 (m, 1 H) 0.46 (m, 1 H). LCMS(ESI): 582 (M+H⁺).

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

10

Una suspensión agitada de 59.5 gramos (102 milimoles) del 5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-2-nitro-benzoato de metilo y 6.0 gramos de Pd(C) al 10 por ciento en 1.2 litros de THF / EtOH, 2:1, se saturó con hidrógeno mediante burbujeo de gas de hidrógeno a través de la misma durante 10 minutos, y entonces se sometió a un globo de hidrogenación a temperatura ambiente. Después de 6 horas, la LCMS indicó que la reacción estaba completa. Después de 24 horas, la mezcla se purgó con nitrógeno, el catalizador se removió mediante filtración a

15 través de Celite, y el filtrado se concentró a sequedad a presión reducida, para dar un sólido color amarillo claro. Este material se recrystalizó a partir de EtOAc caliente, para proporcionar 42.2 gramos del 2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-benzoato de metilo como un sólido blanco. El filtrado se concentró a sequedad a presión

20 reducida, para dar 13.0 gramos adicionales del 2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-benzoato de metilo como una espuma color amarillo claro determinada como el 95 por ciento pura mediante LCMS. Los dos lotes se combinaron para un rendimiento total

25 del 55.2 gramos (98 por ciento) del 2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-

3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-benzoato de metilo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.46 (q, $J=4.42$ Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 7.91 - 8.00 (m, 3 H) 7.61 (dd, $J=8.98, 2.73$ Hz, 1 H) 7.41 (t, $J=8.88$ Hz, 2 H) 7.15 (s, 1 H) 6.76 - 6.86 (m, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.28 (s, 3 H) 2.83 (d, $J=4.68$ Hz, 3 H) 2.25 - 2.38 (m, 1 H) 0.82 - 1.10 (m, 3 H) 0.42 (m, 1 H). LCMS(ESI): 552 (M+H+).

Paso 3: 2-amino-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-benzoato de metilo

Una suspensión de 55.0 gramos (100 milimoles) del 2-amino-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-benzoato de metilo en 320 mililitros de dimetil-formamida se calentó hasta 60°C. La solución amarilla resultante se trató con 14.0 gramos (105 milimoles) de NCS en una porción. La solución se oscureció rápidamente. Después de 5 minutos, la LCMS indicó la conversión completa al compuesto de cloro deseado. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con 1 litro de EtOAc. La solución resultante se lavó con NaCl acuoso al 5 por ciento (1 litro, 1 vez), bisulfito de sodio acuoso al 5 por ciento (200 mililitros, 2 veces), bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 mililitros, 3 veces), y salmuera acuosa saturada (200 mililitros, 1 vez). La solución se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a sequedad a presión reducida, para dar 58.0 gramos (99 por ciento) del 2-amino-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-benzoato de metilo como un sólido color café. Este material se llevó adelante hasta el siguiente paso sin purificación. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.46 (q, $J=4.42$ Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 7.94 - 8.04 (m, 3 H) 7.90 (d, $J=2.63$ Hz, 1 H) 7.34 - 7.46 (m, 2 H) 7.18 (s, 1 H) 6.93 (br. s. 2 H) 3.83 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 2.84 (d, $J=4.59$ Hz, 3 H) 2.26 - 2.36 (m, 1 H) 0.84 - 1.11 (m, 3 H) 0.40 (br. s. 1 H). LCMS(ESI): 586 (M+H+).

Paso 4: 2-bromo-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-

carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-benzoato de metilo

A un matraz de 1 litro, de 3 cuellos, equipado con un agitador magnético, se le agregaron 58.0 gramos (99.0 milimoles) del 2-amino-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-benzoato de metilo, seguidos por 500 mililitros de MeCN, y luego 500 mililitros de HBr acuoso al 48 por ciento. La solución color café oscuro se enfrió a 0°C en un baño agua helada/salmuera y se trató con una solución de 8.20 gramos (119 milimoles) de nitrito de sodio en 50 mililitros de agua durante un periodo de 5 minutos. Después de 30 minutos, la LCMS indicó el consumo completo del material de partida. La solución se trató con 18.5 gramos (129 milimoles) de CuBr durante 2 minutos, y entonces se calentó hasta 50°C. Después de 30 minutos a 50°C, la LCMS indicó que la reacción estaba completa. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se dividió entre 1 litro de EtOAc y 1.5 litros de agua. Las fases se separaron, y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (200 mililitros, 2 veces). Las soluciones en EtOAc combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 5 por ciento (1 litro, 1 vez), bisulfito de sodio acuoso al 5 por ciento (300 mililitros, 2 veces), bicarbonato de sodio acuoso saturado (300 mililitros, 2 veces), salmuera acuosa saturada (300 mililitros, 1 vez), y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente secante se removió mediante filtración a través de un cojín de gel de sílice, y el filtrado se concentró a sequedad a presión reducida, para dar 64.3 gramos del 2-bromo-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-benzoato de metilo crudo como una espuma color rojiza-café. El producto crudo se llevó adelante sin mayor purificación. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.50 (q, *J*=4.29 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 7.92 - 8.03 (m, 2 H) 7.79 (d, *J*=2.73 Hz, 1 H) 7.65 (d, *J*=2.73 Hz, 1 H) 7.41 (t, *J*=8.93 Hz, 2 H) 7.24 (s, 1 H) 3.81 - 3.89 (m, 3 H) 3.45 - 3.53 (m, 3 H) 2.85 (d, *J*=4.59 Hz, 3 H) 2.04 - 2.16 (m, 1 H) 0.71 - 1.07 (m, 3 H) 0.40 (br. s. 1 H). LCMS(ESI): 649

(M+H⁺).

Paso 5: 6-(N-(4-bromo-3-cloro-5-(hidroxi-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

5 Una solución de 54.3 gramos (84.0 milimoles) del 2-bromo-3-cloro-5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-(metil-carbamoyl)-benzofuran-6-il)-metil-sulfonamido)-benzoato de metilo crudo en 351 mililitros de tetrahidrofurano (THF) anhidro y 39 mililitros de metanol anhidro, se enfrió en un baño de agua helada/salmuera a -5°C (temperatura interna). A la solución agitada se le
10 agregaron 125 mili-litros (251 milimoles) de LiBH₄ 2M/tetrahidrofurano (THF) por medio de un embudo de adición a una velocidad tal que se mantuviera la temperatura por debajo de 5°C. La adición requirió de 35 minutos. Entonces se reemplazó el baño de salmuera por un baño de agua helada y se continuó agitando la solución. Después de otras 1.5 horas, la LCMS indicó que la reacción estaba completa. La solución se apagó mediante la adición de 200 mililitros de bicarbonato de sodio acuoso saturado, seguidos por 400 mililitros de agua y 600 mililitros de EtOAc. La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos, y entonces se transfirió a un embudo de separación. Después de la
15 separación de las fases, el sólido permaneció en la fase acuosa, de tal forma que se agregaron 200 mililitros adicionales de agua, y la mezcla se agitó, y las fases se volvieron a separar. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (200 mililitros, 2 veces). Las soluciones en EtOAc combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 5 por ciento (1 vez), salmuera saturada (1 vez), se secaron sobre
20 sulfato de sodio, y se concentraron a sequedad a presión reducida, para proporcionar 54.5 gramos de la 6-(N-(4-bromo-3-cloro-5-(hidroxi-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida como una espuma color naranja-café. El material crudo se llevó
25 adelante hasta el siguiente paso sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

5 δ ppm 8.45 - 8.54 (m, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.98 (dd, $J=8.93$, 5.41 Hz, 2 H) 7.59 (d, $J=2.73$ Hz, 1 H) 7.54 (d, $J=2.63$ Hz, 1 H) 7.41 (t, $J=8.88$ Hz, 2 H) 7.22 (s, 1 H) 5.64 (t, $J=5.56$ Hz, 1 H) 4.48 (d, $J=5.56$ Hz, 2 H) 3.45 (s, 3 H) 2.84 (d, $J=4.59$ Hz, 3 H) 2.06 - 2.17 (m, 1 H) 0.75 - 1.06 (m, 3 H) 0.47 (br. s. 1 H). LCMS(ESI): 623 (M+H+).

Paso 6: 6-(N-(4-bromo-3-cloro-5-((metoxi-metoxi)-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

10 Una solución de 50.0 gramos (80.0 milimoles) de la 6-(N-(4-bromo-3-cloro-5-(hidroxi-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida cruda en 500 mililitros de tetrahidrofurano (THF), se trató con 42.1 mililitros (241 milimoles) de DIEA, seguidos por 15.3 mililitros (201 milimoles) de MOM-Cl, y la solución resultante se calentó hasta 50°C con agitación. Después de 18 horas, la LCMS indicó que la reacción estaba completa. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con 600 mililitros de EtOAc, seguidos por 600 mililitros de agua. Después de agitar vigorosamente durante 10 minutos, la mezcla se transfirió a un embudo de separación, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con

15 una porción adicional de 200 mililitros de EtOAc. Las soluciones en EtOAc combinadas se lavaron con una solución acuosa de ácido cítrico al 5 por ciento y NaCl al 5 por ciento (300 mililitros, 3 veces), bicarbonato de sodio acuoso saturado (300 mililitros, 2 veces), salmuera saturada (300 mililitros, 1 vez), y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente secante se removió mediante

20 filtración, y el filtrado se concentró a sequedad a presión reducida, para dar una espuma color naranja-café. Este material se disolvió en 250 mililitros de EtOAc, y la solución se calentó a reflujo con agitación. A la solución se le agregaron 375 mililitros de hexano durante un periodo de 5 minutos, manteniendo la

25 temperatura de reflujo. La solución entonces se dejó enfriar a temperatura

ambiente con agitación, durante cuyo tiempo, se cristalizó un sólido bronceado claro. Después de 2 horas, la solución se enfrió en un baño de agua helada, y se agitó durante 2 horas adicionales. El sólido se recolectó mediante filtración en un embudo fritado mediano. La torta del filtro se lavó con 250 mililitros de hexano/EtOAc, 3:2, frío, se secó mediante filtración con succión durante 30 minutos, y entonces se secó al vacío, para dar 36.4 gramos de la 6-(N-(4-bromo-3-cloro-5-((metoxi-metoxi)-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida como un sólido bronceado claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.49 (q, *J*=4.30 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 7.93 - 8.00 (m, 2 H) 7.62 (d, *J*=2.74 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=2.74 Hz, 1 H) 7.40 (t, *J*=8.94 Hz, 2 H) 7.21 (s, 1 H) 4.68 (s, 2 H) 4.57 (s, 2 H) 3.44 (s, 3 H) 3.24 (s, 3 H) 2.83 (d, *J*=4.59 Hz, 3 H) 2.06 - 2.19 (m, 1 H) 0.74 - 1.05 (m, 3 H) 0.44 (br. s. 1 H).

Paso 7: 6-(N-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo-[c][1,2]-oxaborol-5-il)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida

Una mezcla de 46.4 gramos (69.7 milimoles) de la 6-(N-(4-bromo-3-cloro-5-((metoxi-metoxi)-metil)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida, 44.2 gramos de bis-(pinacolato)-diboro (174 milimoles), 27.4 gramos (279 milimoles) de acetato de potasio, y 2.10 gramos (3.48 milimoles) de Pd(dppb)Cl₂ en 350 mililitros de 1,4-dioxano, se salpicó con nitrógeno durante 15 minutos, y entonces se calentó hasta 108°C bajo nitrógeno. Después de 22 horas, la LCMS mostró la conversión completa del material de partida hasta una mezcla de 84:16 del producto deseado/subproducto pro-tio (reemplazo de bromo por hidrógeno). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se combinó con la mezcla de reacción cruda a partir de una reacción piloto en escala de 1 gramo, y se diluyó con 500 mililitros de EtOAc. La mezcla se filtró a través de un cojín de gel de sílice para

remover los sólidos, y el filtrado se concentró a presión reducida, para dar 93.1 gramos de la 6-(N-(3-cloro-5-((metoxi-metoxi)-metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida como un sólido bronceado claro. LCMS(ESI): 713 (M+H⁺). Este material se disolvió en 524 mililitros de 5:1 de THF/MeOH, y la solución se trató con 440 mililitros de HCl 1N acuoso. Se precipitó rápidamente un sólido bronceado. La mezcla se calentó a 70°C. El sólido se disolvió lentamente, proporcionando una solución amarilla. Después de 18 horas, la LCMS indicó que la reacción estaba completa. La solución se enfrió a aproximadamente 40°C, y se vertió en una mezcla en agitación rápida de 1 litro de agua y 1 litro del metil-terbutil-éter (MTBE). A la mezcla se le agregaron 440 mililitros de NaOH 1N acuoso. Entonces se ajustó el pH a aproximadamente 12-13 mediante la adición de NaOH 3N acuoso. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, y las fases se separaron. El análisis de las dos fases mediante TLC y LCMS indicó una separación casi completa del producto deseado a partir del subproducto pro-tio. La fase acuosa se lavó con metil-terbutil-éter (250 mililitros, 3 veces), y entonces se trató con HCl concentrado a un pH de aproximadamente 2. La solución nublada resultante se extrajo con EtOAc (500 mililitros, 4 veces). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera acuosa al 5 por ciento (1 vez), salmuera acuosa saturada (1 vez), y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente secante se removió mediante filtración a través de un cojín de Celite para dar un filtrado amarillo claro. El filtrado se concentró a sequedad a presión reducida, para dar 39.0 gramos de una espuma bronceada. Este material se disolvió en 400 mililitros de MeCN. La solución resultante se agitó con la adición lenta de 800 mililitros de HCl 0.1N acuoso por medio de un embudo de adición durante un periodo de 40 minutos. Tempranamente en la adición, la solución se sembró con una pequeña cantidad de la 6-(N-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo-[c][1,2]-oxaborol-5-il)-metil-

sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida cristalina preparada anteriormente, lo que indujo una cristalización vigorosa. La suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido se recolectó mediante filtración al vacío, enjuagando con MeCN:agua, 2:1. El material se secó al aire con succión durante 1 hora, y entonces se secó hasta obtener un peso constante al vacío, para proporcionar 28.8 gramos (71 por ciento) de la 6-(N-(7-cloro-1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo-[c][1,2]-oxaborol-5-il)-metil-sulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida como un polvo grisáceo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.18 (s, 1 H) 8.50 (q, *J*=4.42 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 7.93 - 8.02 (m, 2 H) 7.37 - 7.46 (m, 3 H) 7.28 (d, *J*=1.56 Hz, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 4.97 (s, 2 H) 3.48 (s, 3 H) 2.85 (d, *J*=4.59 Hz, 3 H) 2.02 - 2.14 (m, 1 H) 0.92 - 1.04 (m, 1 H) 0.82 (br. s. 2 H) 0.49 (br. s. 1 H). LCMS(ESI): 569 (M+H+).

Ejemplo 32: Composición farmacéutica

Componente	Cantidad (mg/tableta)
Compuesto del Ejemplo 15, Dispersión secada por aspersión	14.00
Celulosa microcristalina (~100 μm)	5.50
Celulosa microcristalina (~20 μm)	4.31
Croscarmelosa de sodio	0.752
Dióxido de silicio coloidal	0.25
Estearato de magnesio	0.188
Peso Total de la Tableta (mg/tableta)	25.0

Se puede preparar una solución del ácido 4-((N-(5-ciclopropil-2-(4-fluoro-
fenil)-3-(metil-carbamoil)-benzo-furan-6-il)-metil-sulfonamido)-metil)-2-fluoro-
fenil-borónico y succinato de acetato de hipromelosa en acetona para el secado
por aspersión. La solución se puede secar por aspersión y entonces el polvo
5 resultante se puede secar. Esto puede proporcionar una dispersión amorfa
secada por aspersión. La dispersión secada por aspersión se puede mezclar
entonces con celulosa microcristalina (tamaño de partículas de
aproximadamente 20 micras). Entonces se agregan croscarmelosa de sodio,
dióxido de silicio coloidal, y celulosa microcristalina (tamaño de partículas de
10 aproximadamente 100 micras) y se mezclan. Luego se puede agregar el
estearato de magnesio y se mezcla adicionalmente. La mezcla entonces se
puede comprimir en tabletas.

Ejemplo 33: Composición farmacéutica

	Componente	Cantidad (mg/tableta)
	Compuesto del Ejemplo 15, Dispersión Secada por Aspersión	420
15	Celulosa microcristalina (~100 µm)	165
	Celulosa microcristalina (~20 µm)	129.3
	Croscarmelosa de sodio	22.56
20	Dióxido de silicio coloidal	7.5
	Estearato de magnesio	5.64
	Peso Total de la Tableta (mg/tableta)	750

25 Se puede preparar una tableta de acuerdo con el procedimiento del

Ejemplo 32 utilizando las cantidades de la tabla anterior.

Ejemplo 34: Composición farmacéutica

		Componente	Cantidad (mg/tableta)
5		Compuesto del Ejemplo 15, Dispersión secada por aspersión	420
		Ribavirina	400
10		Celulosa microcristalina (~100 µm)	165
		Celulosa microcristalina (~20 µm)	129.3
		Croscarmelosa de sodio	22.56
		Dióxido de silicio coloidal	7.5
		Estearato de magnesio	5.64
		Peso Total de la Tableta (mg/tableta)	1150

Se puede preparar una tableta, la cual comprenda además ribavirina, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 32, utilizando las cantidades de la tabla anterior.

Ejemplo 35: Composición farmacéutica

		Componente	Cantidad (mg/tableta)
25		Compuesto del Ejemplo 15, Dispersión secada por aspersión	420

5

10

Componente	Cantidad (mg/tableta)
Ritonavir	100
Celulosa microcristalina (~100 µm)	165
Celulosa microcristalina (~20 µm)	129.3
Croscarmelosa de sodio	22.56
Dióxido de silicio coloidal	7.5
Estearato de magnesio	5.64
Peso Total de la Tableta (mg/tableta)	850

Se puede preparar una tableta, la cual comprenda además ritonavir, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 32, utilizando las cantidades de la tabla anterior.

15

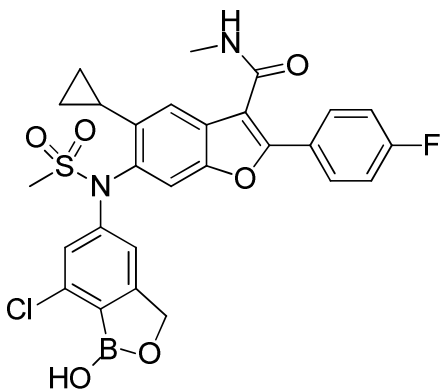
20

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto con la siguiente estructura:

5



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un segundo compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en:

boceprevir, telaprevir, simeprevir, danoprevir, narlaprevir, vaniprevir, asunaprevir, ombitasvir, daclatasvir, BMS-824393, BMS-766, 4-[5-(ciclopropanocarbonilamino)-2-(trifluorometoxi)fenil]-N-[4-[(4-propilsulfonilpiperazin-1-il)metil]fenil]benzamida, (2S,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-((3-yodobencil)amino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-N-metiltetrahidrofuran-2-carboxamida, ledipasvir, PPI-461, PPI-1301, PPI-437, PPI-668, PPI-833, ACH-2928, EDP-239, IDX380, samatasvir, tegobuvir, filibuvir, lomibuvir, sodio 3-[(4-hidroxiciclohexil)-(4-metilciclohexanocarbonil)amino]-5-feniltiofeno-2-carboxilato, setrobuvir, beclabuvir, dasabuvir, ABT-072, deleobuvir, IDX375, mericitabina, RG7348, RG7432, sofosbuvir, PSI-7851, PSI-352938, PSI-661, TMC 649128, IDX184, (2S)-neopentil 2-(2R,3R,4R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)(metoxi)(naftalen-1-iloxi)(fosforilamino)propanoato, JTK-853, potasio 5-(ciclohexen-1-il)-3-[(4-metoxiciclohexil)-(4-metilciclohexanocarbonil)amino]tiofeno-2-carboxilato, BILB 1941, GS-6620, radialbuvir, ALS-2200, ALS-2158, PPI-383, PPI-393, PPI-461, ravidasvir, mir-122 e interferón.

25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) No. de solicitud:				(51) Int Cl: A01N 55/08	
(22) Fecha de solicitud: 13-02-14				(71) Solicitante(s): GLAXOSMITHKLINE LLC	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es): WALKER, Jill y VOITENLEITNER, Christian.	
	61/524,429	17-08-11	US		
	61/526,787	24-08-11	US		
				(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 17-03-14			(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 21-02-13	
	Fecha de presentación de la solicitud: 17-08-12			No. publicación: WO 2013/025992 A1	
	No. de solicitud: PCT/US2012/051349				
(54) Titulo: "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN COMBINACIONES DEL COMPUESTO 6-(N-(7-CLORO-1-HIDROXI-1,3-DIHIDRO-BENZO-[c][1,2]-OXABOROL-5-IL)-METIL-SULFONAMIDO)-5-CICLOPROPIL-2-(4-FLUORO-FENIL)-N-METIL-BENZOFURAN-3-CARBOXAMIDA CON UN SEGUNDO COMPUESTO ANTIVIRAL ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C"					

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención proporciona un método para el tratamiento de Hepatitis C en un ser humano que lo necesite, el cual comprende administrar un compuesto de las fórmulas (II) o (IIB) descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes terapéuticos alternativos para Hepatitis C.

Sector: Química farmacéutica. Compuestos químicos con estabilidad metabólica mejorada para el tratamiento de infecciones virales por un miembro de la familia de virus flaviviridae.



PATENTE DE INVENCION	PCT	X	MODELO DE UTILIDAD	DISEÑO INDUSTRIAL
----------------------	-----	---	--------------------	-------------------

(51) Clasificación Internacional: A01N 55/08

(71) Solicitante(s): **GLAXOSMITHKLINE LLC**

(72) Inventor(es): WALKER, Jill y VOITENLEITNER, Christian.

(74) Apoderado: **ALICIA LLORED A RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/524,429	17-08-11	US
	61/526.787	24-08-11	US

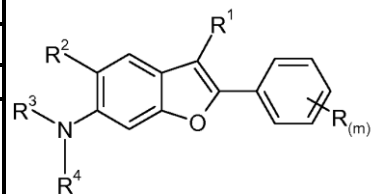
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 17-03-14

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 17-08-12
No. de solicitud: **PCT/US2012/051349**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **21-02-13**

No. Publicación: **WO 2013/025992 A1**



(II)

(54) Título: **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN COMBINACIONES DEL COMPUESTO 6-(N-(7-CLORO-1-HIDROXI-1,3-DIHIDRO-BENZO-[c][1,2]-OXABOROL-5-IL)-METIL-SULFONAMIDO)-5-CICLOPROPILO-2-(4-FLUORO-FENIL)-N-METIL-BENZOFURAN-3-CARBOXAMIDA CON UN SEGUNDO COMPUESTO ANTIVIRAL ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C.**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención proporciona un método para el tratamiento de Hepatitis C en un ser humano que lo necesite, el cual comprende administrar un compuesto de las fórmulas (II) o (IIB) descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes terapéuticos alternativos para Hepatitis C.

Sector: Química farmacéutica. Compuestos químicos con estabilidad metabólica mejorada para el tratamiento de infecciones virales por un miembro de la familia de virus flaviviridae.



PATENTE DE INVENCION	PCT	X	MODELO DE UTILIDAD	DISEÑO INDUSTRIAL
----------------------	-----	---	--------------------	-------------------

(21) No. de solicitud:	(22) Fecha de solicitud: 13-02-14
------------------------	-----------------------------------

(51) Clasificación Internacional: A01N 55/08

(71) Solicitante(s): **GLAXOSMITHKLINE LLC**

(72) Inventor(es): WALKER, Jill y VOITENLEITNER, Christian.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/524,429	17-08-11	US
	61/526.787	24-08-11	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 17-03-14

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **21-02-13**

Fecha de presentación de la solicitud: 17-08-12

No. publicación: **WO 2013/025992 A1**

No. de solicitud: **PCT/US2012/051349**

(54) Título: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN COMBINACIONES DEL COMPUESTO 6-(N-(7-CLORO-1-HIDROXI-1,3-DIHIDRO-BENZO-[c][1,2]-OXABOROL-5-IL)-METIL-SULFONAMIDO)-5-CICLOPROPIL-2-(4-FLUORO-FENIL)-N-METIL-BENZOFURAN-3-CARBOXAMIDA CON UN SEGUNDO COMPUESTO ANTIVIRAL ÚTIL EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C.