Derivados de tiofeno para el tratamiento de trastornos causados por IgE

Campo técnico

La presente invención se refiere a derivados de tiofeno de fórmula (I), procesos para prepararlos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de trastornos causados por IgE (tales como respuestas alérgicas, respuestas de mastocitos no alérgicas o ciertas respuestas autoinmunes), y en particular trastornos causados por la interacción de IgE con el receptor FcεRI.

Antecedentes de la invención

La IgE (inmunoglobulina E) es un miembro de la familia de las inmunoglobulinas y media respuestas alérgicas tales como asma, alergias alimentarias, hipersensibilidad tipo 1 e inflamación sinusal familiar.
La IgE se secreta y se expresa en la superficie de las células B. La IgE sintetizada por células B está anclada en la membrana de células B mediante un dominio transmembrana unido a la secuencia de IgE madura por una región de unión a membrana corta. IgE también está unida a células B (y monocitos, eosinófilos y plaquetas) a través de su región Fc a un receptor de IgE de baja afinidad (FcεRII). Tras la exposición de un mamífero a un alérgeno, las células B se amplifican clonalmente, lo que sintetiza la IgE que se une al alérgeno. Esta IgE a su vez se libera en la circulación mediante las células B, donde está unida por las células B (a través de FcεRII) y por los mastocitos y basófilos a

través del llamado receptor de alta afinidad (FcεRI) que se encuentra en la superficie de los mastocitos y basófilos. Dichos mastocitos y basófilos se sensibilizan de este modo para alérgenos. La próxima exposición al alergeno reticula el FcεRI en estas células y, por lo tanto, activa su liberación de histamina y otros factores que son responsables de la hipersensibilidad clínica y la anafilaxia.

Actualmente, las enfermedades alérgicas, urticaria y asma generalmente se tratan con uno o más de los siguientes fármacos: (1) antihistamínicos y antileucotrienos que antagonizan los mediadores inflamatorios histamina y leucotrienos, (2) corticosteroides locales o sistémicos (orales o inyectables) o inmunosupresores que suprimen un amplio espectro de mecanismos inflamatorios, (3) broncodilatadores de acción corta o prolongada que relajan el músculo liso de las vías respiratorias restringidas en el asma, o (4) estabilizadores de mastocitos que inhiben la desgranulación de los mastocitos que normalmente se desencadena por la unión de IgE en FcεRI, (5) productos biológicos que impiden la unión de IgE en FcεRI.

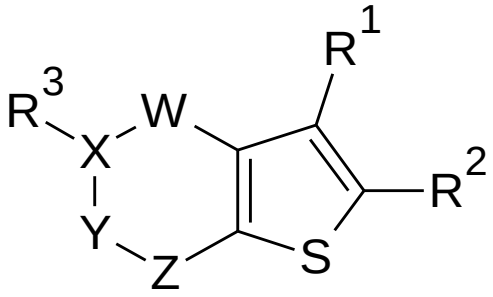
Sin embargo, todavía existe la necesidad de identificar compuestos que tengan utilidad terapéutica en el tratamiento o prevención de trastornos causados por IgE, particularmente trastornos causados por la interacción de IgE con el receptor FcεRI.

Síntesis de la invención

Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para este propósito.

Descripción detallada

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables:



(I)

donde
X representa CH, N, o C-R^4, donde cuando X es C-R^4, R^3 y R^4 se puede unir para formar un cicloalquilo o anillo heterocíclico de 4-6 miembros,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2, arilo y heteroarilo, con arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_2;
cuando X representa N, entonces W, Y y Z son C o uno de W, Y y Z es un enlace simple, los otros dos son C;
cuando X representa CH o C-R^4, entonces W, Y y Z son C, o uno de W, Y o Z es un enlace simple, O, S, S(O), $S(O)_2$ o N, los otros dos son C;

cuando W, Y, o Z son C, cada C puede estar sustituido por 1 o 2 grupos que se seleccionan de modo independiente de H, halógeno, SF_5, =O, =NOH, -OH, -CN, -C(O)Me, -C(O)OH, $-C(O)NH_2$, NH-C(O)O-alquilo C_1-C_4, $-NO_2$, NH_2, NHMe, NMe_2,

SH, SMe, SOMe, SO_2Me, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, alcoxi C_1-C_4, heterociclo, heteroalquilo C_1-C_4, que se puede unir para formar un cicloalquilo de 3-6 miembros o anillo heterocíclico de 4-6 miembros,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2, que se puede unir para formar un cicloalquilo de 3-6 miembros o anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

donde

cuando W, Y o Z es N, este N puede estar sustituido de modo independiente por H, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, heterociclo, -C(O)Me, $-C(O)NH_2$, -C(O)OH, -S(O)Me, $-S(O)_2Me$, $-S(O)_2NH_2$, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2;

y W, X, Y y Z se puede unir directamente o por medio de sustituyentes para formar un anillo;

R^1 se selecciona de $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^6)(R^7)$, $-S(O)_2N(R^8)(R^9)$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$ y $-S(O)(=NR^{11})R^{10}$;

R^2 representa $-N(R^{12})C(O)R^{13}$;

R^3 se selecciona de H, -OH, alquilo C_1-C_8, $-NR^dR^c$, $-NH-R^{14}-NH-R^a$, $-NMe-R^{14}-NH-R^a$, $-NH-R^{14}-NMe-R^a$, $-CO-NR^dR^c$, -NH-COO-R^c, -NH-CO-R^c, -COOH, –COO-alquilo C_1-C_8, -CO-alquilo C_1-C_8, -alquilen C_1-C_8-COO-alquilo C_1-C_8, -alquilen C_1-C_8—NR^a -COO-alquilo C_1-C_8, -alquilen C_1-C_8-NR^dR^c, -alquilen C_1-C_8-NH-R^{14}-NH-R^a, heteroarilo, -CN, -CH=N-OH, $-CF_3$, alquilamino, amino, -NH-SO-alquilo C_1-C_8, $-NH-SO_2$-alquilo C_1-C_8, heteroalquil-amino, arilo, heterociclo, cicloalquilo C_3-C_6, -NHS(O)(=NH)Me, $-SO_2$-alquilo C_1-C_8, $-NH-C(CH_3)=N-CN$, -NH-CH=N-CN, -NH-S(=O)(=N)-alquilo C_1-C_2,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de

halógeno, -OH, =O, -COOH, -COH, -CN, SMe, $-NR^dR^c$, $-OR^c$, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, alquilen C_1-C_2-O-alquilo C_1-C_2, alquilen C_1-C_2-cicloalquilo C_3-C_4, heterociclo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_6-amino, heterociclo-amino, aril-amino, heteroaril-amino, $-CONR^dR^c$, -NHCO-R^a, -NHCOO-alquilo C_1-C_4, -CO-alquilo C_1-C_2, -COO-R^a, que se puede unir para formar un anillo, y donde $-CONR^dR^c$ y $-NR^dR^c$ se pueden unir para formar un anillo de siete miembros fusionado a un grupo arilo de seis miembros;

con arilo, heteroarilo, heterociclo y cicloalquil opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno oxo, ciano, OH, -NOOH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, cicloalquil C_3-C_6-alcoxi C_1-C_3, -O-CO-alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_2, heterociclo C_2-C_4, acetil, acetil-fenilo, $-CONR^dR^c$, COO-alquilo C_1-C_8, -S(O)NH-alquilo C_1-C_2, $-S(O)_n$-alquilo C_1-C_2, heteroarilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, alquilo C_1-C_2,

con n igual al 0, 1 o 2 ;

R^4 se selecciona de halógeno, OH, CN, NO_2, NH_2, NHMe, NMe_2, SH, SMe, SOMe, SO_2Me, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, alcoxi C_1-C_3, heteroalquilo C_1-C_3, heterociclo,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2,
haloalquilo C_1-C_2 NH_2, NHMe, NMe_2, que se puede unir para formar un anillo;

R^5 se selecciona de alquilo C_1-C_8, heteroalquilo C_2-C_8, alquenilo C_2-C_8, heteroalquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, heteroalquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclo, cicloalquenilo C_4-C_8, arilo, heteroarilo,

-alquilen C_1-C_2-cicloalquilo C_3-C_6, -alquilen C_1-C_2-heterociclo, -alquilen C_1-C_2-arilo, -alquilen C_1-C_2-heteroarilo,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, -O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2 que se puede unir para formar un anillo;

R^6, R^8 y R^{12} se seleccionan de modo independiente de H y alquilo C_1-C_3,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 7 halógeno;

R^7, R^9 y R^{11} se seleccionan de modo independiente de H, alquilo C_1-C_8, heteroalquilo C_2-C_8, alquenilo C_2-C_8, heteroalquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, heteroalquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclo, cicloalquenilo C_4-C_8, heterocicloalquenilo C_3-C_8, arilo, heteroarilo, -alquilen C_1-C_2-cicloalquilo C_3-C_6, -alquilen C_1-C_2- heterociclo, -alquilen C_1-C_2-arilo, -alquilen C_1-C_2-heteroarilo, -N-C_1-alquilo C_7, -N-cicloalquilo C_3-C_8, -N-heterociclo, -N-heteroarilo, alcoxi C_1-C_7, -O-cicloalquilo C_3-C_8, -O-heterociclo, -O-heteroarilo,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, -O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2, que se puede unir para formar un anillo;

R^{10} se selecciona de H, alquilo C_1-C_8, heteroalquilo C_2-C_8, alquenilo C_2-C_8, heteroalquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, heteroalquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclo, cicloalquenilo C_4-C_8, heterocicloalquenilo C_3-C_8, arilo, heteroarilo, -alquilen C_1-C_3-cicloalquilo C_3-C_6, -alquilen C_1-C_3- heterociclo, -alquilen C_1-C_3-arilo, -alquilen C_1-C_3-heteroarilo, -N-alquilo C_1-C_8,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, -O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2, que se puede unir para formar un anillo;

R^{13} se selecciona de alquilo C_1-C_7, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, -alquilen C_1-C_2-cicloalquilo C_3-C_6, heterociclo C3-C5,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2, que se puede unir para formar un cicloalquilo o anillo heterocíclico;

R^6 y R^7 se puede unir entre sí para formar un anillo;

R^8 y R^9 se puede unir entre sí para formar un anillo;

R^{12} y R^{13} se puede unir entre sí para formar un anillo;

R^{14} es C=O, C=S, C=N-OH, $C=NR^b$, $C=CH-NO_2$, SO_2, y cicloalquenilo C_3-C_6 que puede estar sustituido con 1 o 2 =O;

R^a se selecciona de H, alquilo C_1-C_8, heteroalquilo, alcoxi C_1-C_8, heterociclo, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo y arilo,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, -O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo C_3-C_6, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, arilo, heteroarilo, NH_2, NHMe, NMe_2 que se puede unir para formar un anillo;

R^b se selecciona de CN, arilo, heteroarilo, $-NO_2$, -O-alquilo C_1-C_2, -CO-O-alquilo C_1-C_2,

con arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_1-C_2;

R^c se selecciona de H, arilo, heteroarilo, cicloalquenilo C_3-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclo, alquilo C_1-C_8, heteroalquilo C_1-C_8, alquilen C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6;

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de $C(O)(R^g)$, $C(O)N(R^f)(R^g)$, halógeno, SF_5, OH, =O, -COH, -COOH, $-CO-O-R^a$, CN, SMe, SO_2Me, SO_2R^g, alcoxi C_1-C_4, O-haloalquilo C_1-C_4, alquilo C_1-C_4, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_4, $N(R^f)(R^g)$, $N(R^f)SO_2(R^g)$, SO_2NH_2, SO_2NHMe, SO_2NMe_2, $S(O)(NR^f)R^g$, cicloalquilo C_3-C_6, heterociclo, alquilen C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6, arilo y heteroarilo, que se puede unir para formar un anillo

con arilo, heteroarilo, heterociclo y cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, =NH, =NMe, OH, alquilo C_1-C_2, alcoxi C_1-C_2, -COOH, -COO- alquilo C_1-C_2, SO_2R^a, COR^a, SOR^a, $S(O)(NH)R^a$, $CONHR^a$, que se puede unir para formar un anillo;

R^d representa H o alquilo C_1-C_4

y R^c y R^d se puede unir para formar un heterociclo;

R^e se selecciona de $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^f)(R^g)$, arilo, heteroarilo, haloalquilo C_1-C_2, -CN donde R^f y R^g se puede unir para formar un anillo,

con arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2 ;

R^f se selecciona de H, arilo, heteroarilo, cicloalquenilo C_3-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclo, alquilo C_1-C_8, heteroalquilo C_1-C_8, alquilen C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6,

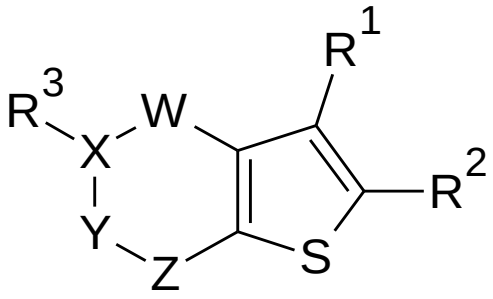
cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, =NH, =NMe, OH, arilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, -COOH, -COO- alquilo C_1-C_2, SO_2R^a, COR^a, SOR^a, $S(O)(NH)R^a$, $CONHR^a$;

R^g se selecciona de H, arilo, heteroarilo, cicloalquenilo C_3-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclo, alquilo C_1-C_8, heteroalquilo C_1-C_8, alquilen C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, =NH, =NMe, OH, arilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, -COOH, -COO- alquilo C_1-C_2, SO_2R^a, COR^a, SOR^a, $S(O)(NH)R^a$, $CONHR^a$

R^f y R^g se puede unir para formar un anillo.

De acuerdo con otra forma de realización, los compuestos de la invención están de acuerdo con la fórmula (Ia)



(Ia)

donde

X representa CH, N, o C-R^4, donde cuando X es C-R^4, R^3 y R^4 se pueden unir para formar un cicloalquilo de 4-6 miembros o anillo heterocíclico,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2, arilo y heteroarilo, con arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_2;

cuando X representa N, entonces W, Y y Z son C o uno de W, Y y Z es un enlace simple, los otros dos son C;

cuando X representa CH o C-R^4, entonces W, Y y Z son C, o uno de W, Y o Z es un enlace simple, O, S, S(O), $S(O)_2$ o N, los otros dos son C;
cuando W, Y o Z son C, cada C se puede sustituir con 1 o 2 grupos que se seleccionan de modo independiente de H, halógeno, SF_5, =O, =NOH, -OH, -CN, -C(O)Me, -C(O)OH, -$C(O)NH_2$, NH-C(O)O-alquilo C_1-C_4, -NO_2, NH_2, NHMe, NMe_2, SH, SMe, SOMe, SO_2Me, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, alcoxi C_1-C_4, heterociclo, heteroalquilo C_1-C_4, que se puede unir para formar un cicloalquilo de 3-6 miembros o anillo heterocíclico de 4-6 miembros,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2, que se puede unir para formar un cicloalquilo de 3-6 miembros o anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

donde

cuando W, Y o Z es N, este N se puede sustituir de modo independiente con H, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, heterociclo, -C(O)Me, -$C(O)NH_2$, -C(O)OH, -S(O)Me, -$S(O)_2$Me, -$S(O)_2NH_2$, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2;

y W, X, Y y Z se puede unir directamente o a través de sustituyentes para formar un anillo;
R^1 se selecciona de -C(O)OR^5, -C(O)N(R^6)(R^7),
-$S(O)_2$N(R^8)(R^9), -$S(O)_2R^{10}$, -S(O)R^{10} y -S(O)(=NR^{11})R^{10};

R^2 representa $-N(R^{12})C(O)R^{13}$;

R^3 se selecciona de H, -OH, alquilo C_1-C_8, $-NR^dR^c$, $-NH-R^{14}-NH-R^a$, $-NMe-R^{14}-NH-R^a$, $-NH-R^{14}-NMe-R^a$, $-CO-NR^dR^c$, $-NH-COO-R^c$, $-NH-CO-R^c$, -COOH, –COO-alquilo C_1-C_8, -CO-alquilo C_1-C_8, -alquilen C_1-C_8-COO-alquilo C_1-C_8, -alquilen C_1-C_8-NR^a -COO-alquilo C_1-C_8, -alquilen C_1-C_8-NR^dR^c, -alquilen C_1-C_8-$NH-R^{14}-NH-R^a$, heteroarilo, -CN, -CH=N-OH, $-CF_3$, alquilamino, amino, -NH-SO-alquilo C_1-C_8, $-NH-SO_2$-alquilo C_1-C_8, heteroalquilo-amino, arilo, heterociclo, cicloalquilo C_3-C_6, -NHS(O)(=NH)Me, $-SO_2$-alquilo C_1-C_8, $-NH-C(CH_3)=N-CN$, -NH-CH=N-CN, -NH-S(=O)(=N)-alquilo C_1-C_2,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, =O, -COOH, -COH, -CN, SMe, $-NR^dR^c$, $-OR^c$, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, alquilen C_1-C_2–O-alquilo C_1-C_2, alquilen C_1-C_2–cicloalquilo C_3-C_4, heterociclo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_6-amino, heterociclo-amino, arilo-amino, heteroarilo-amino, $-CONR^dR^c$, $-NHCO-R^a$, -NHCOO-alquilo C_1-C_4, -CO-alquilo C_1-C_2, $-COO-R^a$, que se puede unir para formar un anillo,

con arilo, heteroarilo, heterociclo y cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -O-CO-alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_2 y heterociclo C_2-C_4;

R^4 se selecciona de halógeno, OH, CN, NO_2, NH_2, NHMe, NMe_2, SH, SMe, SOMe, SO_2Me, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, alcoxi C_1-C_3, heteroalquilo C_1-C_3, heterociclo,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2 NH_2, NHMe, NMe_2, que se puede unir para formar un anillo;

R^5 se selecciona de alquilo C_1-C_8, heteroalquilo C_2-C_8, alquenilo C_2-C_8, heteroalquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, heteroalquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclo, cicloalquenilo C_4-C_8, arilo, heteroarilo, -alquilen C_1-C_2–cicloalquilo C_3-C_6, -alquilen C_1-C_2–heterociclo, -alquilen C_1-C_2–arilo, -alquilen C_1-C_2–heteroarilo,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, -O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2 que se puede unir para formar un anillo;

R^6, R^8 y R^{12} se seleccionan de modo independiente de H y alquilo C_1-C_3,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógeno;

R^7, R^9 y R^{11} se seleccionan de modo independiente de H, alquilo C_1-C_8, heteroalquilo C_2-C_8, alquenilo C_2-C_8, heteroalquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, heteroalquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclo, cicloalquenilo C_4-C_8, heterocicloalquenilo C_3-C_8, arilo, heteroarilo, -alquilen C_1-C_2–cicloalquilo C_3-C_6, -alquilen C_1-C_2– heterociclo, -alquilen C_1-C_2–arilo, -alquilen C_1-C_2–heteroarilo, -N-alquilo C_1-C_7, -N-cicloalquilo C_3-C_8, -N-heterociclo, -N-heteroarilo, alcoxi C_1-C_7, -O-cicloalquilo C_3-C_8, -O-heterociclo, -O-heteroarilo,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, -O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2, que se puede unir para formar un anillo;

R^{10} se selecciona de H, alquilo C_1-C_8, heteroalquilo C_2-C_8, alquenilo C_2-C_8, heteroalquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, heteroalquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclo, cicloalquenilo C_4-C_8, heterocicloalquenilo C_3-C_8, arilo, heteroarilo, -alquilen C_1-C_3-cicloalquilo C_3-C_6, -alquilen C_1-C_3- heterociclo, -alquilen C_1-C_3-arilo, -alquilen C_1-C_3-heteroarilo, -N-alquilo C_1-C_8,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, -O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2, que se puede unir para formar un anillo;

R^{13} se selecciona de alquilo C_1-C_7, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, -alquilen C_1-C_2-cicloalquilo C_3-C_6, heterociclo C3-C5,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2, que se puede unir para formar a cicloalquilo o anillo heterocíclico;

R^6 y R^7 se puede unir entre sí para formar un anillo;

R^8 y R^9 se puede unir entre sí para formar un anillo;

R^{12} y R^{13} se puede unir entre sí para formar un anillo;

R^{14} es C=O, C=S, C=N-OH, $C=NR^b$, $C=CH-NO_2$, SO_2, y cicloalquenilo C_3-C_6 que se puede sustituir con 1 o 2 =O;

R^a se selecciona de H, alquilo C_1-C_8, heteroalquilo, alcoxi C_1-C_8, heterociclo, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo y arilo,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, -O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, cicloalquilo C_3-C_6, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, arilo, heteroarilo, NH_2, NHMe, NMe_2 que se puede unir para formar un anillo;

R^b se selecciona de CN, arilo, heteroarilo, $-NO_2$, -O-alquilo C_1-C_2, -CO-O-alquilo C_1-C_2,

con arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido con one o más alquilo C_1-C_2;

R^c se selecciona de H, arilo, heteroarilo, cicloalquenilo C_3-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclo, alquilo C_1-C_8, heteroalquilo C_1-C_8, alquilen C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de $C(O)(R^g)$, $C(O)N(R^f)(R^g)$, halógeno, SF_5, OH, =O, -COH, -COOH, $-CO-O-R^a$, CN, SMe, SO_2Me, SO_2R^g, alcoxi C_1-C_4, O-Haloalquilo C_1-C_4, alquilo C_1-C_4, heteroalquilo C_1-C_2, Haloalquilo C_1-C_4, $N(R^f)(R^g)$, $N(R^f)SO_2(R^g)$, SO_2NH_2, SO_2NHMe, SO_2NMe_2, $S(O)(NR^f)R^g$, cicloalquilo C_3-C_6, heterociclo, alquilen C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6, arilo y heteroarilo, que se puede unir para formar un anillo

con arilo, heteroarilo, heterociclo y cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, =NH, =NMe, OH, alquilo C_1-C_2, alcoxi C_1-C_2, -COOH, -COO- alquilo C_1-C_2, SO_2R^a, COR^a,

SOR^a, $S(O)(NH)R^a$, $CONHR^a$, que se puede unir para formar un anillo;

R^d representa H o alquilo C_1-C_4;

y R^c y R^d se pueden unir para formar un heterociclo;

R^e se selecciona de $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^f)(R^g)$, arilo, heteroarilo, haloalquilo C_1-C_2, -CN donde R^f y R^g se pueden unir para formar un anillo,

con arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2 ;

R^f se selecciona de H, arilo, heteroarilo, cicloalquenilo C_3-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclo, alquilo C_1-C_8, heteroalquilo C_1-C_8, alquilen C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, =NH, =NMe, OH, arilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, -COOH, -COO- alquilo C_1-C_2, SO_2R^a, COR^a, SOR^a, $S(O)(NH)R^a$, $CONHR^a$;

R^g se selecciona de H, arilo, heteroarilo, cicloalquenilo C_3-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclo, alquilo C_1-C_8, heteroalquilo C_1-C_8, alquilen C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6,

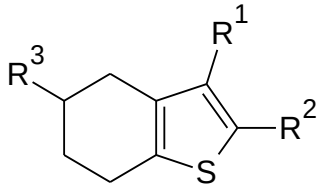
cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, =NH, =NMe, OH, arilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, -COOH, -COO- alquilo C_1-C_2, SO_2R^a, COR^a, SOR^a, $S(O)(NH)R^a$, $CONHR^a$

R^f y R^g se pueden unir para formar un anillo.

En una forma de realización preferida de la presente invención, X, W, Y y Z son con preferencia C o alterantivamente, X, W y Y con preferencia son C y Z con preferencia es O, todos los cuales se pueden sustituir como se describe anteriormente.

Con más preferencia X es CH y W, Y y Z se seleccionan de modo independiente de CH_2, CH(alquilo C_1-C_2), CH(haloalquilo C_1-C_2), C(alquilo C_1-C_2)$_2$ y espiro-ciclopropilo. Con máxima preferencia, X es CH y W, Y y Z son CH_2.

En este caso, los compuestos preferidos se caracterizan mediante la fórmula (II):



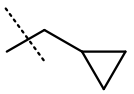
(II)

donde R^1, R^2 y R^3 son como se define en la fórmula (I) o (Ia).

Las formas de realización preferidas de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula (I), (Ia) o (II) y sus sales donde R^1, R^2 y R^3 son como se define a continuación. Los expertos en la técnica entenderán que la presente invención también abarca compuestos de fórmula (I), (Ia) y (II) y sales de los mismos en los que se seleccionan independientemente varios sustituyentes de estas realización preferida, una realización más preferida, con preferencia, con más preferencia, aun con más preferencia, con máxima preferencia, forma de realización específica,

forma de realización específica preferida, forma de realización preferida específica, forma de realización más preferida específica, forma de realización particularmente preferida, mejores resultados. Esto también incluye los compuestos de fórmula (III) a (XXIV) definidos a continuación.

Si R^1 se selecciona de $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$ y $-S(O)(=NR^{11})R^{10}$, R^{10} con preferencia es nBu y R^{11} es H.
If R^1 representa $-C(O)OR^5$, R^5 con preferencia es



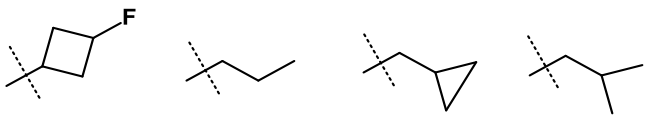
.

En una forma de realización más preferida, R^1 es $-C(O)N(R^6)(R^7)$ o $-S(O)_2N(R^8)(R^9)$ donde R^6, R^7, R^8 y R^9 son como se definieron anteriormente;

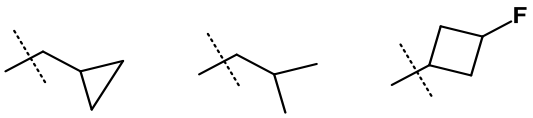
con más preferencia R^1 es $-C(O)N(R^6)(R^7)$ o $-S(O)_2N(R^8)(R^9)$

donde R^6 y R^8 se seleccionan de H y alquilo C_1-C_3, y con máxima preferencia R^6 y R^8 son H; y

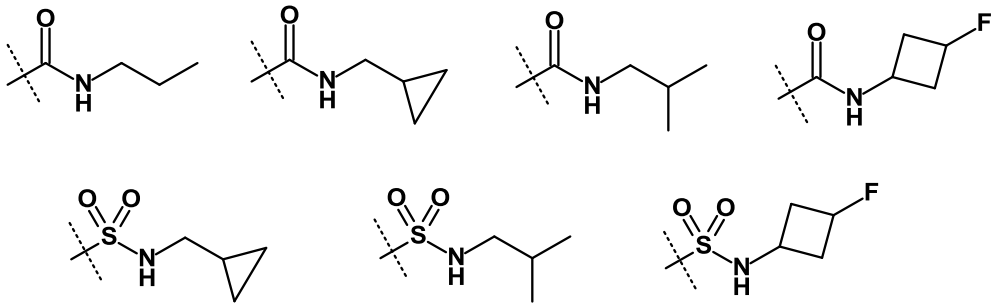
R^7 y R^9 se seleccionan de alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_6 y -alquilen C_1-C_2-cicloalquilo C_3-C_6, cualquiera de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 halógeno y cicloalquilo se puede sustituir con alquilo C_1-C_8, y con máxima preferencia R^7 es



y R^9

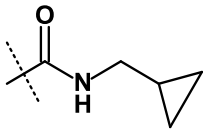
es 

incluso con más preferencia R^1 es



;

y con máxima preferencia R^1 es

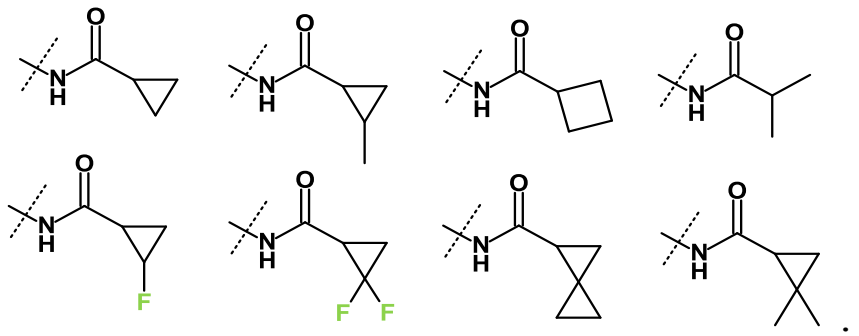


.

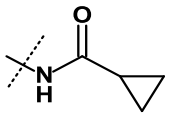
R^2 con preferencia representa $-N(R^{12})C(O)R^{13}$

donde R^{12} se selecciona de H y alquilo C_1-C_3, y R^{13} se selecciona de alquilo C_1-C_7, cicloalquilo C_3-C_8 y -alquilen C_1-C_2-cicloalquilo C_3-C_6, cualquiera de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C_1-C_2, que se puede unir para formar un anillo cicloalquilo,

con más preferencia R^2 representa



y con máxima preferencia R^2 representa



.

En una forma de realización preferida, R^3 se selecciona de $-NHR^c$, $-NH-R^{14}-NH-R^a$, y heteroarilo,
cualquiera de los cuales se puede sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados de - NHR^c, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^dR^c$, arilo, heteroarilo, haloalquilo C_1-C_2 y -CN, donde R^c se selecciona de H, heteroarilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido heterociclo y opcionalmente sustituido arilo,

donde los sustituyentes de arilo, heterociclo y heteroarilo se seleccionan de halógeno, -CN, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C_1-C_2, -C(O)Me, -S(O)Me, -S(O)(O)Me, -S(O)(=NH)Me, heterociclo, alquilo C_1-C_4, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, alcoxi C_1-C_2, haloalcoxi C_1-C_2, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_8.

En una forma de realización preferida específica, R^3 es heteroarilo, que contiene al menos un nitrógeno que heteroátomo, que se puede sustituir con $-NR^dR^c$ o $-NR^dR^c$ y -C(O)O-alquilo C_1-C_2,

R^c se selecciona de H, heteroarilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido heterociclo y opcionalmente sustituido arilo,

donde sustituyentes de arilo, heterociclo y heteroarilo se seleccionan de -CN, -C(O)O-alquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_2, cicloalquilo C_3-C_6, haloalcoxi C_1-C_2, -S(O)Me y -S(O)(O)Me y

R^d representa H.

En una forma de realización más preferida específica, R^3 es heteroarilo, que contiene al menos dos nitrógenos como heteroátomo, que se puede sustituir con -NHR^c o -NHR^c y -C(O)O-alquilo C_1-C_2,

R^c se selecciona de H o heteroarilo opcionalmente sustituido, que contiene al menos un nitrógeno como heteroátomo,

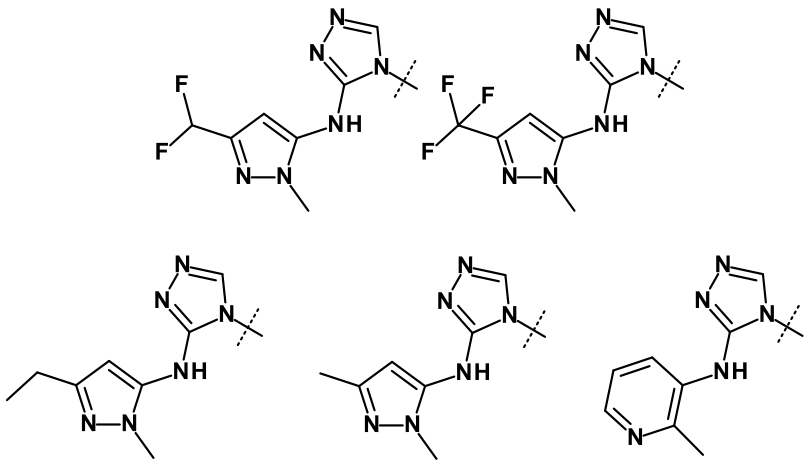
donde los sustituyentes de heteroarilo se seleccionan de alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_2 y haloalcoxi C_1-C_2 donde al menos un halógeno es un átomo de flúor.

Los mejores resultados se han obtenido con R^3 que es heteroarilo, que contiene tres nitrógenos como heteroátomo, que se puede sustituir con -NHR^c,

R^c es heteroarilo opcionalmente sustituido, que contiene al menos un nitrógeno como heteroátomo,

donde los sustituyentes de heteroarilo se seleccionan de metilo, etilo, difluorometilo o trifluorometilo.

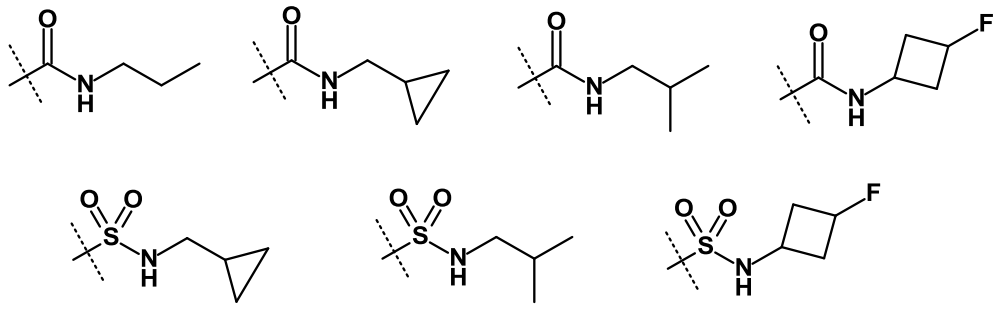
Con máxima preferencia R^3 es,



.

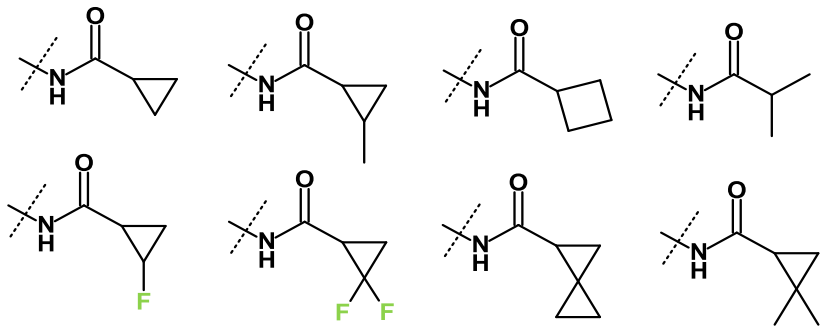
En una forma de realización particularmente preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (XXXVI) y sus sales farmacéuticamente aceptables son aquellas donde:

R^1 es



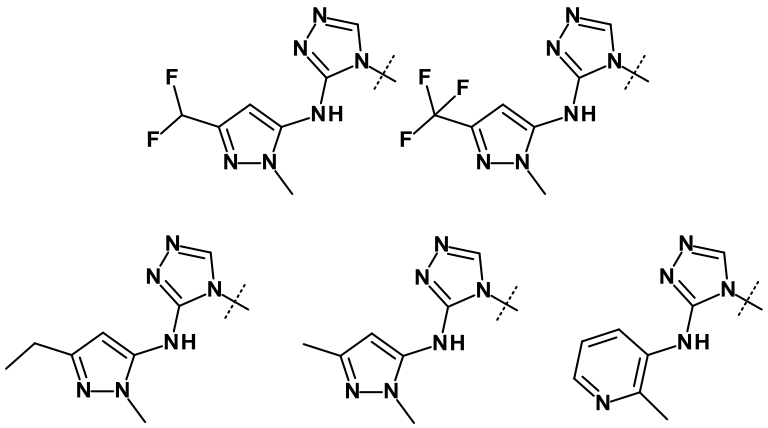
;

R^2 es



; y/o

R^3 es



.

En una forma de realización adicional, los compuestos se caracterizan por la fórmula (I) o (Ia) donde X es C donde N; Z es C, N, O donde S; Y es C o S.

En una forma de realización adicional, los compuestos se caracterizan por la fórmula (I) o (Ia) donde R^1 se selecciona de N-metilaminocarbonilo, (ciclopropilmetil)aminocarbonilo, ciclopropilcarbonilamino, ciclopropilcarbamoílo, propil-sulfamoílo, isobutil-sulfamoílo, [(2-hidroxi-2-metil)propil]sulfamoílo, 2-hidroxipropilsulfamoílo, 3-pirrolidin-1-ilsulfonilo, (3-fluorociclobutil)-sulfamoílo, butilsulfonilo, butilsulfinilo, ciclopropilmetilsulfamoílo,

butilsulfonimidoílo, 3-fluoropirrolidin-1-carbonilo, 3-fluoroazetidin-1-carbonilo, piperidin-1-carbonilo, ciclopropilmetoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isobutil-aminocarbonilo, 5-azaspiro[2,4]heptano-5-carbonilo, (3,3-difluorociclobutil)carbamoílo, (3-fluorociclobutil)carbamoílo, (2-fluoro-2-metil-propil)carbamoílo, isobutilcarbamoílo, 3-metilpirrolidin-1-carbonilo, propilcarbamoílo, otros sustituyentes son como se define debajo.

En otra forma de realización, los compuestos se caracterizan por la fórmula (I) o (Ia) donde R^2 se selecciona de ciclopropanocarbonilamino, 2-metilpropanoilamino, ciclobutanocarbonilamino, (2-metilciclopropanocarbonil)amino, otros sustituyentes son como se define arriba y debajo.

En una forma de realización adicional, los compuestos se caracterizan por la fórmula (I) o (Ia) donde X Y, W es C y Z es N donde N está sustituido con un grupo seleccionado de metilsulfonilo, acetil etilcarbamoílo, ciano, otros sustituyentes son como se define arriba y debajo.

En una forma de realización adicional, los compuestos se caracterizan por la fórmula (I) o (Ia) donde X, Y, W, Z es C y donde Z está sustituido con un grupo seleccionado de OH, metilo, etilcarbamoílo, ciano, oxo, ter-butoxicarbonilamino, 1H-pirazol-3-ilo, otros sustituyentes son como se define arriba y debajo.

En otra forma de realización, los compuestos se caracterizan por la fórmula (I) o (Ia) donde X, Y, W, Z es

C y donde W está sustituido con un grupo metilo y R^3 H o un grupo metilo, otros sustituyentes son como se define arriba y debajo.

En una forma de realización adicional, los compuestos de la invención se caracterizan por la fórmula (I) o (Ia) donde X es C o N y R^3 se selecciona de H, OH, metilo, amino, metilsulfonilo, acetilo, 2-metoxiacetilo, 2-fenilacetilo, 2-(ter-butoxicarbonilamino)etilo, 2-feniletilo, pirimidin-2-ilamino, metansulfonamido, (4-metoxifenil)carbamotioilamino, (4-Metoxifenil)carbamoilamino, etilcarbamoílo, [*N*'-Ciano-*N*-(p-tolil)carbamimidoil]amino, [*N*'-Ciano-*N*-etil-carbamimidoil]amino, (1-oxoisoindolin-5-il)carbamoílo, (3-sulfamoilfenil)carbamoílo, (3-metilsulfonilfenil)carbamoílo, 3-isoxazol-5-ilanilino, (2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il)amino, etilcarbonilo, carboxi, (1-oxoisoindolin-5-il)aminocarbonilo, [(5-oxopirrolidin-3-il)fenil]aminocarbonilo, [3-(3-metil-5-oxo-4H-pirazol-1-il)fenil]carbonilamino, (1H-indazol-4-il)carbonilamino, 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ilo, indan-2-ilo, [2-(4-metoxifenil)etilaminocarbonilo, quinoxalin-6-ilo, (tiazol-2-il)aminocarbonilo, (1H-tetrazol-5-il)aminocarbonilo, (4-piridil)aminocarbonilo, pirazin-2-ilaminocarbonilo, (3-piridil)aminocarbonilo, 3-hidroxiazetidin-1-carbonilo, 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-carbonilo, 2-(4-hidroxifenil)etilaminocarbonilo, hidroxiiminometilo, [(4-etil-1,2,4-triazol-3-il)amino]metilo, (4-metilanilino)metilo, 2-Amino-3-piridilo, 5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-ilo, ciano, trifluorometilo, 4-metiloxazol-2-ilo, aminometilo, (p-tolilcarbamoilamino)metilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo,

5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, pirrolidin-1-carbonilo, 3-piridilcarbamotioilamino, 3-(3-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 5-Amino-4-ciano-imidazol-1-ilo, 3-(2,2-dimetilpropilamino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 4-(2,5-dimetilpirazol-3-il)-1,2,4-triazol-3-il]amino, [(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, N'-Ciano-N-fenil-carbamimidoilamino, 3-(isobutilamino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(1-metilciclopropil)metilamino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 5-Acetamidoimidazol-1-ilo, 3-[(5-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-(4-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-ilo, N'-Ciano-N-(3,4-dimetoxifenil)carbamimidoil]amino, 4-etoxicarbonil-5-(etilamino)imidazol-1-ilo, 3-(2-morfolinoetilamino)-1,2,4-triazol-4-ilo, (5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino, 2-(etilamino)-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino, [N'-ciano-N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamimidoil]amino, 3-(etilamino)-1,2,4-triazol-4-ilo, (N-etil-N'-nitro-carbamimidoil)amino, 3-(3-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(1-oxidopiridin-1-io-3-il)amino, [N'-nitro-N-(p-tolil)carbamimidoil]amino, 2-(3-piridilamino)imidazol-1-ilo, 3-(3-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-(ciclopropilmetilamino, (2,5-dimetilpirazol-3-il)carbamotioilamino, 3-(pirimidin-5-ilamino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 2-(ciclopropilmetilamino)imidazol-1-ilo, [4-(etilamino)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazol-3-il]amino, [1-(4-metilanilino)-2-nitro-vinil]amino, (N'-ciano-N-etil-carbamimidoil)-metil-amino, [2-(4-metilanilino)-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino, 3-(2-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 2-Acetamidoimidazol-1-ilo, 5-(N-ter-butiloxicarbonilamino)-triazol-1-ilo, 5-(3-piridilamino)triazol-1-ilo, etilcarbamotioilamino, 3-[[(3S)-tetrahidrofurano-3-

il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, [(E)-N-etil-N'-nitro-carbamimidoil]amino, 2-(etilamino)imidazol-1-ilo, 3-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)amino, [[N'-etoxicarbonil-N-(p-tolil)carbamimidoil]amino], [2-[(2-metil-3-piridil)amino]imidazol-1-ilo, 1-[(etilamino)-2-nitro-vinil]amino, (4-metil-6-oxo-1H-pirimidin-2-il)amino, 5-amino-4-(metilcarbamoil)imidazol-1-ilo, 5-amino-4-carbamoil-imidazol-1-ilo, 2-Anilinoimidazol-1-ilo, etilcarbamoilamino, (4-oxo-1H-piridin-2-il)amino, [6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-piridil]amino, 5-(etilamino)tetrazol-1-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilamino, 4-(1-metilpirazol-4-il)-1,2,4-triazol-3-il]amino, 4-(etiloxi-carbonil)imidazol-1-ilo, [4-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazol-3-il]amino, 1H-imidazol-2-ilamino, N'-metoxi-N-(p-tolil)carbamimidoil]amino, [4-(4-metilanilino)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazol-3-il]amino, [1-(3-piridil)imidazol-2-il]amino, 5-aminotriazol-1-ilo, (2-metoxifenil)carbamoilamino, 4-piridin-carbonilamino, benzilamino, 1H-Bencimidazol-2-ilamino, [N'-hidroxicarbamimidoil]amino, [N'-(1-metilpirazol-3-il)-N-(p-tolil)carbamimidoil]amino, 3-[(3,5-dimetilpirazin-2-il)amino, 3-(etilamino)-5-(metoximetil)-1,2,4-triazol-4-ilo, [5-(3-piridil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]amino, p-tolil-carbonilamino, quinazolin-2-ilamino, 1,3-Benzoxazol-2-ilamino, 3-(etilamino)-5-(hidroximetil)-1,2,4-triazol-4-ilo, 2-aminoimidazol-1-ilo, 3-amino-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4-ilo, 3-(etilamino)-5-metil-1,2,4-triazol-4-ilo, (2-etil-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il)amino, 1,3,4-oxadiazol-2-ilamino, 5-oxo-1-(p-tolil)-4H-imidazol-2-il]amino, [2-[etil(metil)amino]-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino, (metilsulfonimidoil)amino, [N-Ciano-C-metil-carbonimidoil]amino, tetrazol-1-ilo, metansulfinamido,

morfolino, 3-(etilamino)-5-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-4-ilo, (4-oxo-1H-pirimidin-2-il)amino, isopropilsulfamoilamino, *N*'-Ciano-*N*-morfolino-carbamimidoil]amino, acetamido, metansulfonamido, [N'-Ciano-N-metoxi-carbamimidoil]amino, (4-metoxifenil)carbamoilamino, [4-oxo-6-(trifluorometil)-1H-pirimidin-2-il]amino, [4-(trifluorometoxi)fenil]carbamoilamino, 3-(2-metilpropanoilamino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)-metil-amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 5-amino-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazol-1-ilo, 3-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il -[(5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(5-isopropil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2-isopropil-5-metil-pirazol-3-il)amino, 3-[(5-metil-2-tetrahidrofurano-3-il-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2-etil-5-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2-ciclopropil-5-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(3-metoxi-1-metil-pirazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(5-etil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino, 3-[(1,4-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, [3-[(5-metoxicarbonil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo], 2-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]imidazol-1-ilo, [3-[(5-carboxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo] , otros sustituyentes son como se define arriba y debajo.

En una forma de realización adicional, los compuestos se caracterizan por la fórmula (I) o (Ia) donde W, X, Y, Z es C y Z está opcionalmente sustituido con un grupo metilo, otros sustituyentes son como se define arriba y debajo.

En una forma de realización adicional, los compuestos se caracterizan por la fórmula (I) o (Ia) donde R^1 se selecciona de (ciclopropilmetil)carbamoílo, (3-fluorociclobutilmetil)carbamoílo, (2-fluorociclopropil)metil-carbamoílo, (2,2-difluorociclopropil)metil-carbamoílo, (2,2-dimetilciclopropil)metilcarbamoílo, (espiro[2,2]pentan-2-il)carbamoílo, (espiro[2,2]pentan-2-il)metil-carbamoílo, (3,3-difluorociclobutil)carbamoílo, (3-fluorociclobutil)carbamoílo, (2-metilciclopropil)metilcarbamoílo, (3,3-difluorociclobutil)metil-carbamoílo, etoxicarbonilo, (3-fluorociclobutil)metil-carbamoílo, (ciclobutil)metil-carbamoílo, (3-metilciclobutil)carbamoílo, (2,2-difluorociclobutil)metil-carbamoílo, (3-fluorociclobutil)metil-carbamoílo, (2-fluorociclobutil)metil-carbamoílo, (espiro[2,2]pentan-2-il)carbamoílo, otros sustituyentes son como se define arriba y debajo.

En una forma de realización adicional, los compuestos se caracterizan por la fórmula (I) o (Ia) donde R^2 se selecciona de (ciclopropil)acetilamino, (espiro[2,2]pentan-2-il)carbonilamino, (2-fluorociclopropil)carbonilamino, (2,2-difluorociclopropil)carbonilamino, (2-metilciclopropil)carbonilamino, (3-fluorociclobutil)carbonilamino, (3,3-

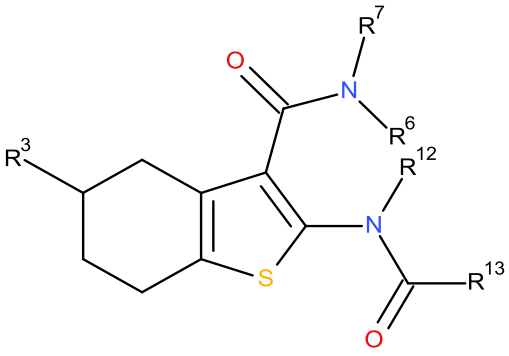
difluorociclobutil)carbonilamino, (oxetan-3-il)carbonilamino, 3,3-difluoropropanoilamino, (ciclobutil)carbonilamino, 2-(metilpropanoil)amino, otros sustituyentes son como se define arriba y debajo.

En una forma de realización adicional, los compuestos se caracterizan por la fórmula (I) o (Ia) donde R^3 se selecciona de (1,1-dioxotiolan-3-il)amino-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[3-[metilsulfonimidoil]anilino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(1-acetil-3-metilpirrolidin-3-il)amino]-4H-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-{[1-(6-metilpiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino}-4H-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[-1-pirazin-2-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(4-metil-1-metilsulfonil-pirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)amino]-4H-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[-1-(6-fluoropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[1-pirimidin-2-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 5-amino-4-(2-metoxietoxicarbonil)imidazol-1-ilo, 5-amino-4-(2-morfolinetoxicarbonil)imidazol-1-ilo, 3-(3-metilsulfanilanilino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-(3-metilsulfonilanilino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-(3-metilsulfinilanilino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[3-(metilsulfonimidoil)anilino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(6-metilsulfinil-2-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(6-metilsulfonil-2-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 8-metoxi-4-oxo-5,10-dihidroimidazo[4,5-c][1,5]benzodiazepin-1-ilo, 8-metoxi-5-metil-4-oxo-10H-imidazo[4,5-c][1,5]benzodiazepin-1-ilo, 5-amino-4-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-carbonil]imidazol-1-ilo, 5-amino-4-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil]imidazol-1-ilo, 5-amino-4-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-carbonil]imidazol-1-ilo, 5-[[4-

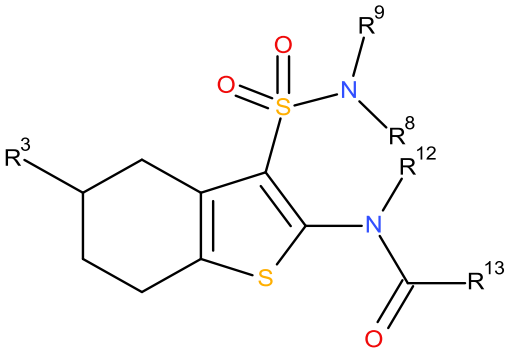
(dihidroxiamino)-2,5-dimetil-3H-pirazol-3-il]amino]-4-etoxicarbonil-imidazol-1-ilo, 5-[[4-(dihidroxiamino)-2,5-dimetil-3H-pirazol-3-il]amino]-4-etoxicarbonil-imidazol-1-ilo, 3-(2-metil-3-metilsulfinil-anilino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-(2-metil-3-metilsulfonil-anilino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2-metil-5-oxazol-2-il-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 1-acetilpirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 1-metilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2-metilciclohexil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(5-oxopirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2-oxo-4-piperidil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(1-acetil-2-metil-pirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2-metil-1-metilsulfonil-pirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, -[3-[[3-(6-metil-3-piridil)ciclobutil]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, , 3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, [[1-benzoil-4,4-difluoro-pirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(1-acetil-4-piperidil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(1-metoxicarbonilpirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[1-(etilcarbamoil)pirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-{[2-(pirimidin-2-il)-2-azaspiro[4,4]nonan-7-il]amino}-4H-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[2-metil-5-(trifluorometoxi)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[5-[cloro(difluoro)metoxi]-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-{[1-metil-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino}-4H-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(5-metoxi-3-metil-pirazin-2-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, (5-metiltiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino, 3-[(5-ciano-2-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(6-ciano-2-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(1-metil-2-oxo-4-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(6-cloro-2-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[2-metil-6-

(trifluorometil)-3-piridil]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(3-metilpiridazin-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(5-cloro-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(3-metilisotiazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(3-metilisoxazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(5-etoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, (5-amino-4-etoxicarbonil-imidazol-1-il), 3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[5-(difluorometil)-2-(trideuteriometil)pirazol-3-il]amino, 3-[(5-Ciano-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[5-(difluorometil)-2-(trideuteriometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(6-fluoro-2-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[5-(ciclopropoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2-metoxi-4-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(6-cloro-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2-cloro-4-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(6-metoxi-2-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino, 3-[(3-metiltriazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, otros sustituyentes son como se define arriba y debajo.

En otra forma de realización específica, los compuestos se caracterizan por la fórmula (III) o (IV)



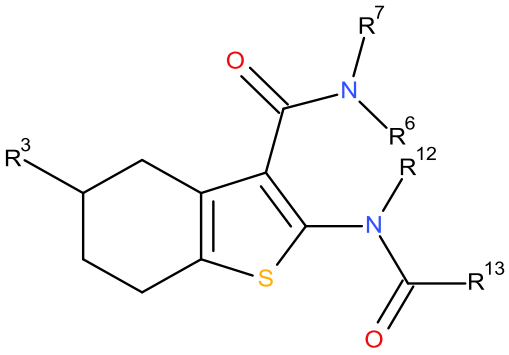
(III)



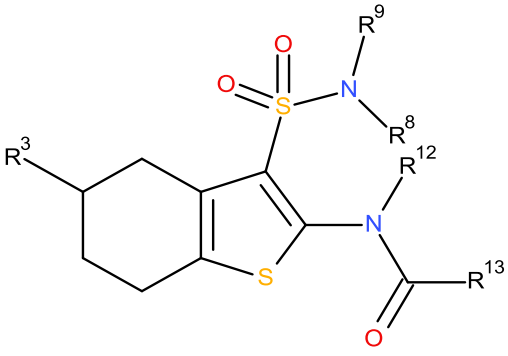
(IV)

donde R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{12} y R^{13} son como se definen en la fórmula (I) o (Ia).

En otra forma de realización específica, los compuestos se caracterizan por la fórmula (V) o (VI)



(V)

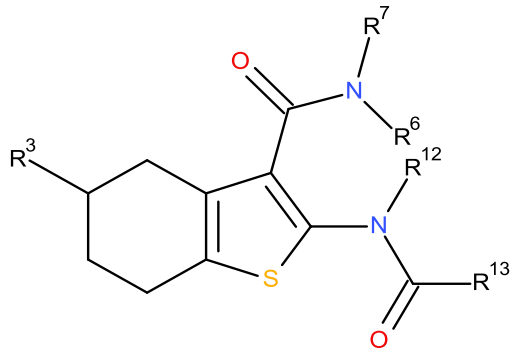


(VI)

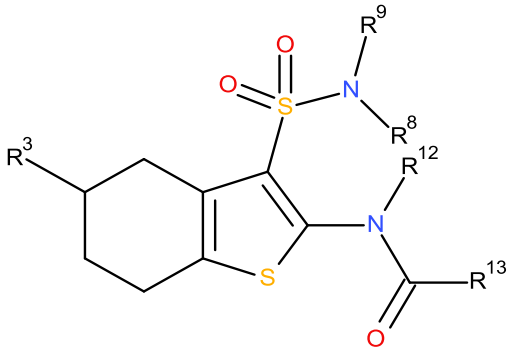
donde R^a, R^c, R^d, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{12}, R^{13} y R^{14} son como se definen en la fórmula (I) o (Ia);

R^3 es NR^cR^d, $NH-R^{14}-NH-R^a$, heteroarilo opcionalmente sustituido como se define en la fórmula (I) o (Ia).

En otra forma de realización específica preferida, el compuesto se caracteriza por la fórmula (VII) o (VIII)



(VII)

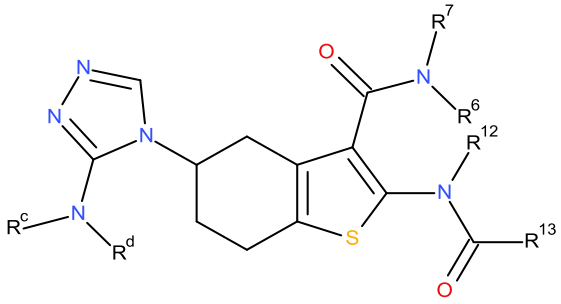


(VIII)

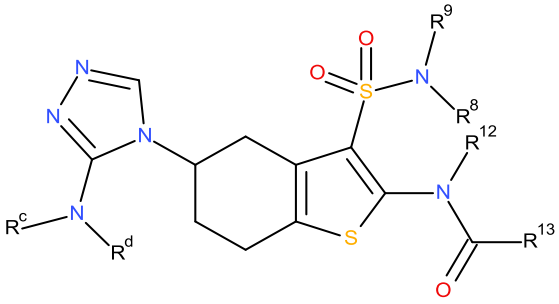
donde R^6, R^7, R^8, R^9, R^{12} y R^{13} son como se definen en la fórmula (I) o (Ia);

y R^3 es heteroarilo, opcionalmente sustituido como se define en la fórmula (I) o (Ia).

En otra forma de realización específica preferida, el compuesto se caracteriza por la fórmula (IX) o (X)



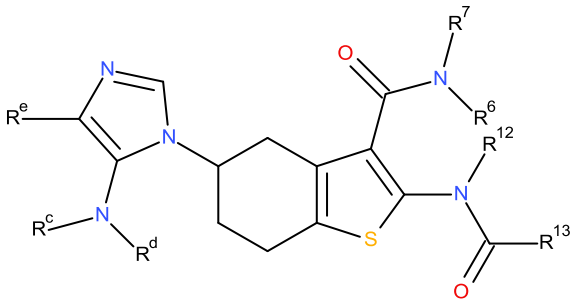
(IX)



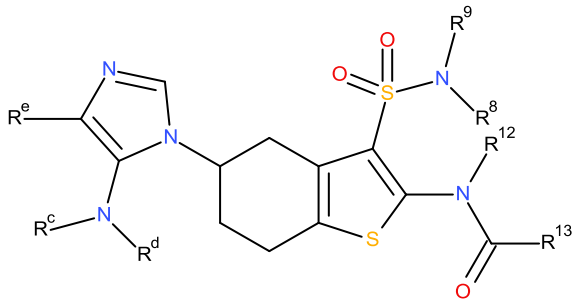
(X)

donde R^c, R^d, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{12} y R^{13} son como se definen en la fórmula (I) o (Ia).

En otra forma de realización específica preferida, el compuesto se caracteriza por la fórmula (XI) o (XII)



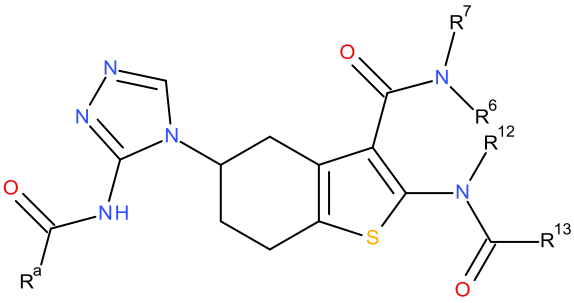
(XI)



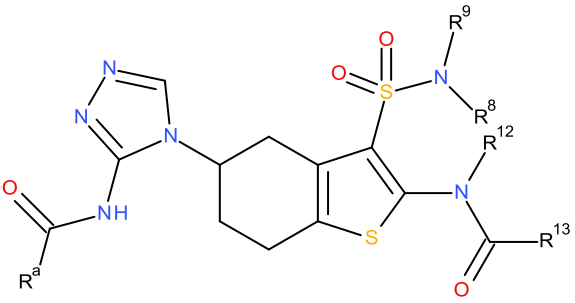
(XII)

donde R^c, R^d, R^e, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{12} y R^{13} son como se definen en la fórmula (I) o (Ia).

En otra forma de realización específica preferida, el compuesto se caracteriza por la fórmula (XIII) o (XIV)



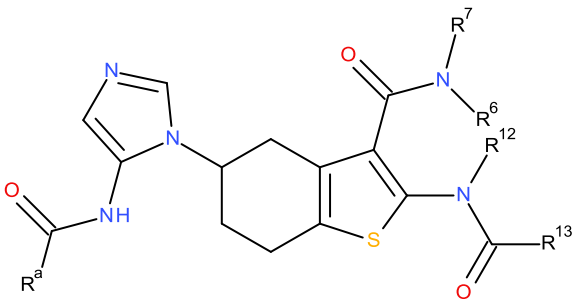
(XIII)



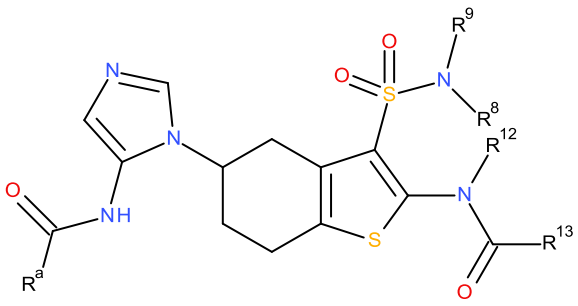
(XIV)

donde R^a, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{12} y R^{13} son como se definen en la fórmula (I) o (Ia).

En otra forma de realización específica preferida, el compuesto se caracteriza por la fórmula (XV) o (XVI)



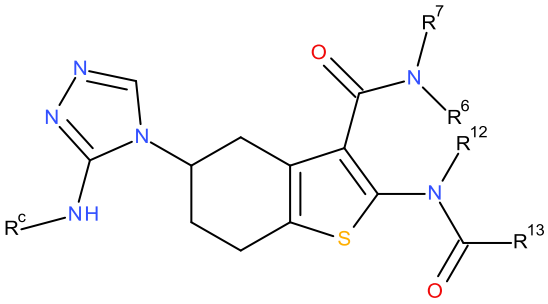
(XV)



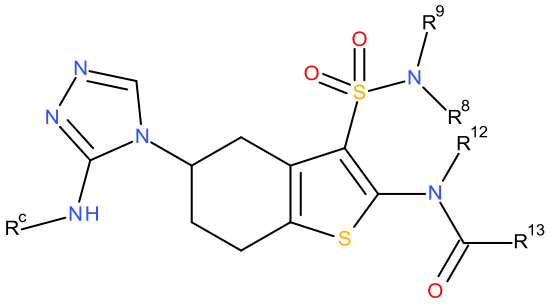
(XVI)

donde R^a, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{12} y R^{13} son como se definen en la fórmula (I) o (Ia).

En otra forma de realización específica preferida, el compuesto se caracteriza por la fórmula (XVII) o (XVIII)



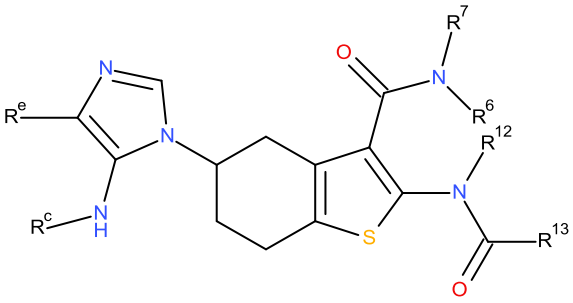
(XVII)



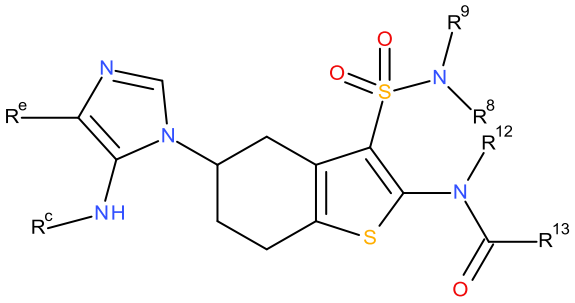
(XVIII)

donde R^c, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{12} y R^{13} son como se definen en la fórmula (I).

En otra forma de realización específica preferida, el compuesto se caracteriza por la fórmula (XIX) o (XX)



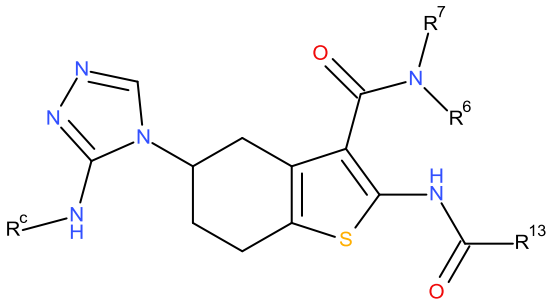
(XIX)



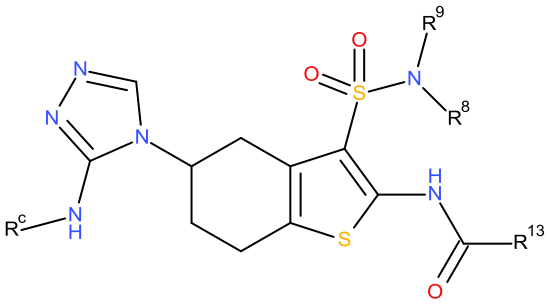
(XX)

donde R^c, R^e, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{12} y R^{13} son como se definen en la fórmula (I) o (Ia).

En otra forma de realización específica preferida, el compuesto se caracteriza por la fórmula (XXI) o (XXII)



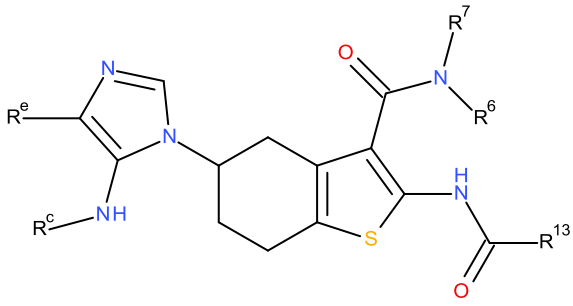
(XXI)



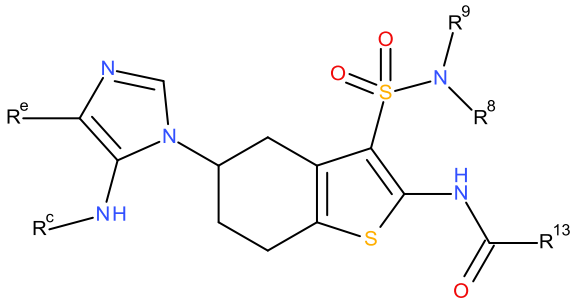
(XXII)

donde R^c, R^6, R^7, R^8, R^9, y R^{13} son como se definen en la fórmula (I) o (Ia).

En otra forma de realización específica preferida, el compuesto se caracteriza por la fórmula (XXIII) o (XXIV)



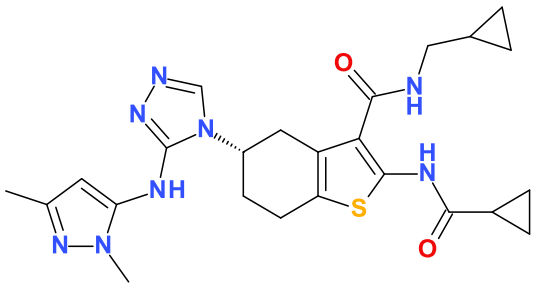
(XXIII)



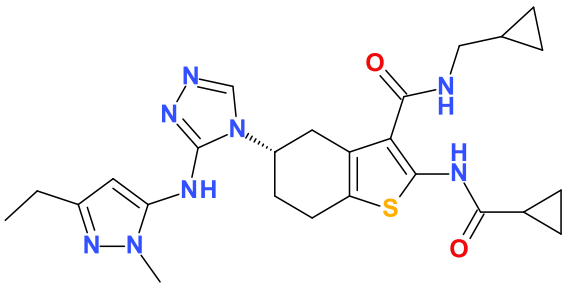
(XXIV)

donde R^c, R^e, R^6, R^7, R^8, R^9 y R^{13} son como se definen en la fórmula (I) o (Ia).

En otra forma de realización específica preferida, el compuesto se caracteriza por la fórmula (XXV) o (XXVI)

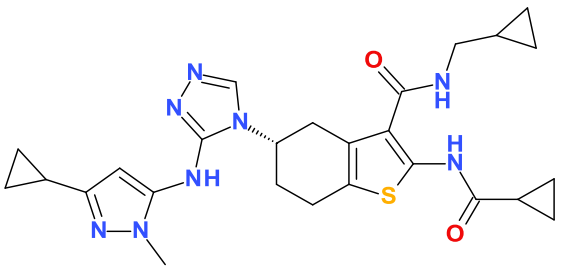


(XXV)

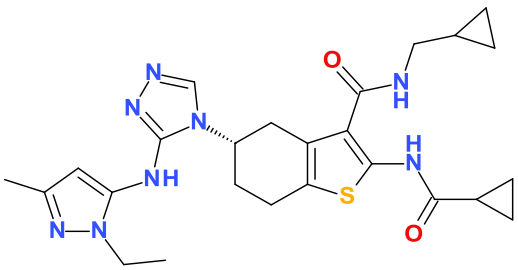


(XXVI).

En otra forma de realización específica preferida, el compuesto se caracteriza por la fórmula (XXVII) o (XXVIII)

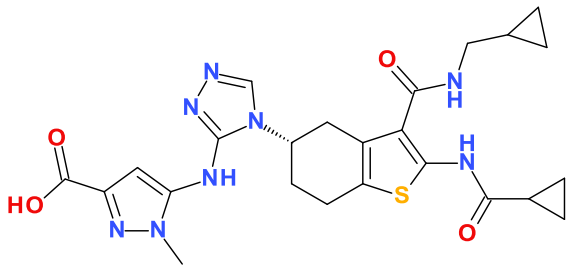


(XXVII)

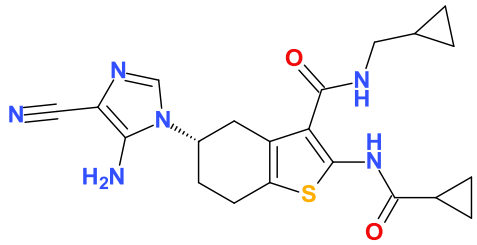


(XXVIII).

En otra forma de realización específica preferida, el compuesto se caracteriza por la fórmula (XXIX) o (XXX)

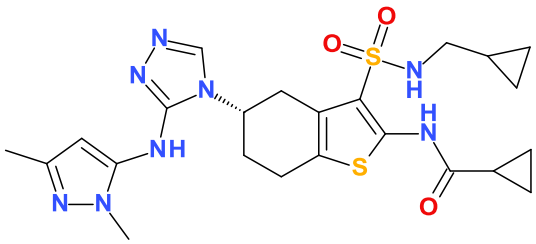


(XXIX)

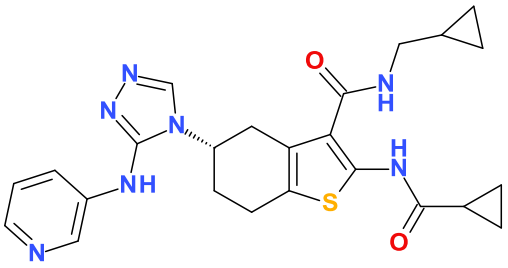


(XXX).

En otra forma de realización específica preferida, el compuesto se caracteriza por la fórmula (XXXI) o (XXXII)

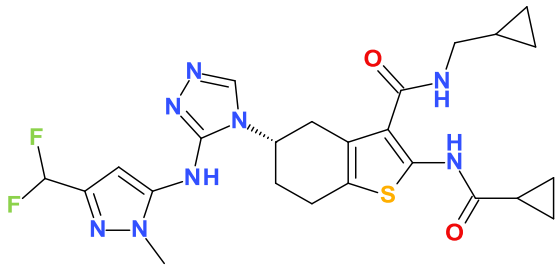


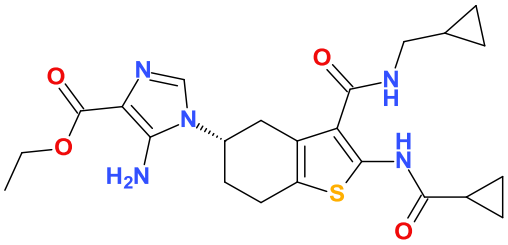
(XXXI)



(XXXII).

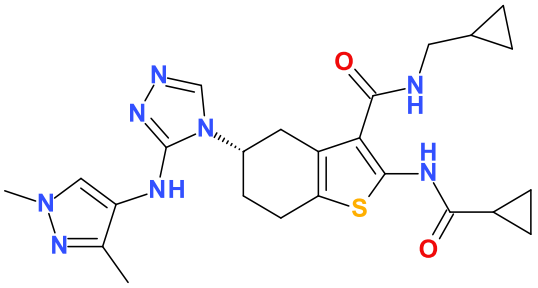
En otra forma de realización específica preferida, el compuesto se caracteriza por la fórmula (XXXII) o (XXXIV)

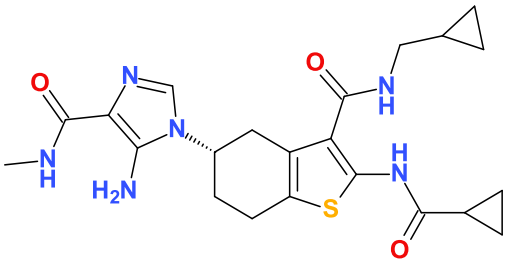




(XXXII) (XXXIV).

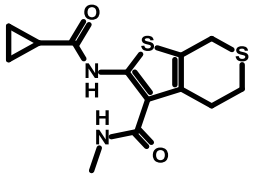
En otra forma de realización específica preferida, el compuesto se caracteriza por la fórmula (XXXV) o (XXXVI)



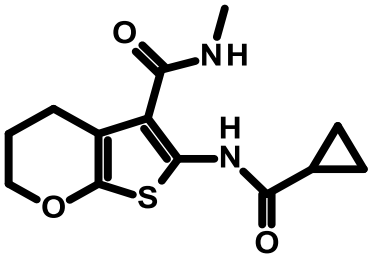


(XXXV) (XXXVI).

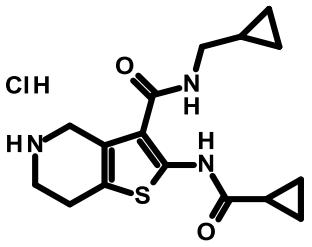
Los compuestos de fórmula (I) específicos o (XXXVI) de acuerdo con la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en:



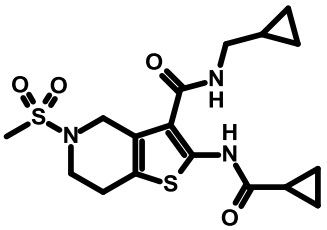
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-metil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]tiopiran-3-carboxamida



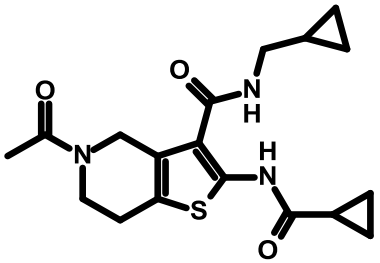
6-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-metil-3,4-dihidro-2*H*-tieno[2,3-*b*]piran-5-carboxamida



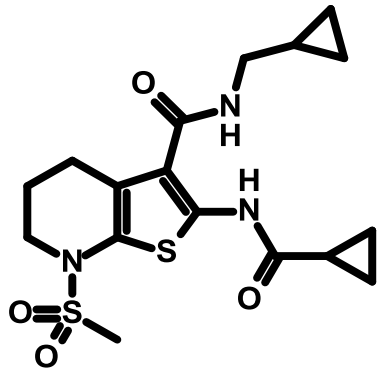
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-*c*]piridin-3-carboxamida; clorhidrato



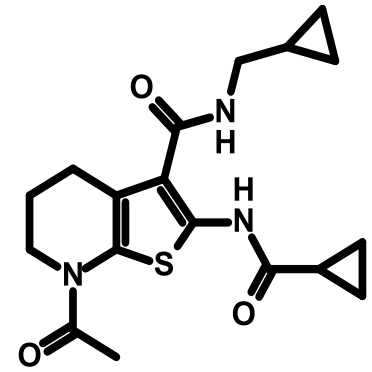
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-5-metilsulfonil-6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-3-carboxamida



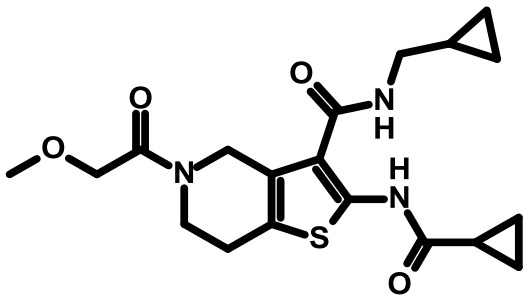
5-Acetil-2-(ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-3-carboxamida



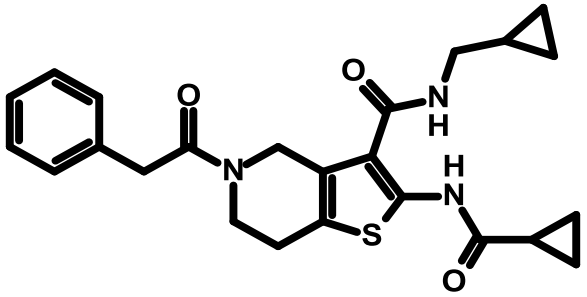
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-7-metilsulfonil-5,6-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*b*]piridin-3-carboxamida



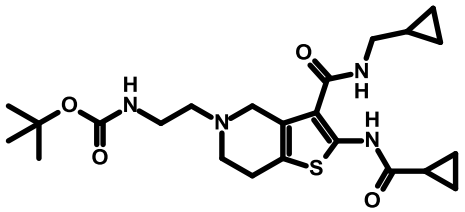
7-Acetil-2-(ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-5,6-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*b*]piridin-3-carboxamida



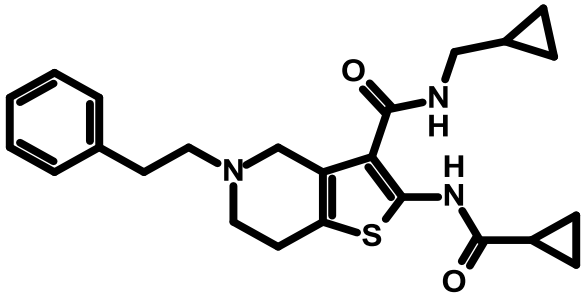
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-5-(2-metoxiacetil)-6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-3-carboxamida



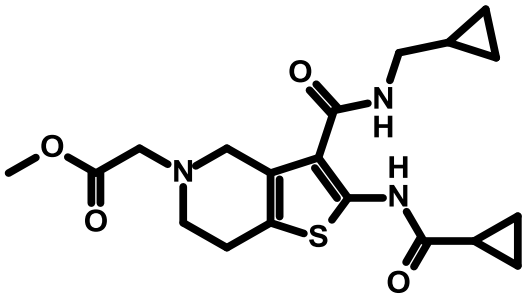
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-5-(2-fenilacetil)-6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-3-carboxamida



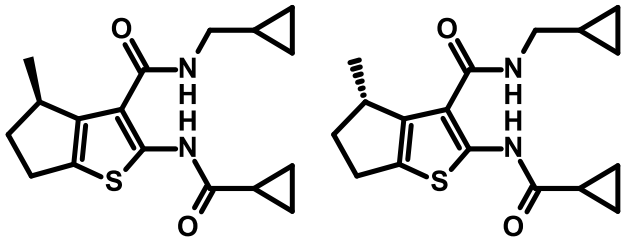
N-[2-[2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-5-il]etil]carbamato de ter-butilo



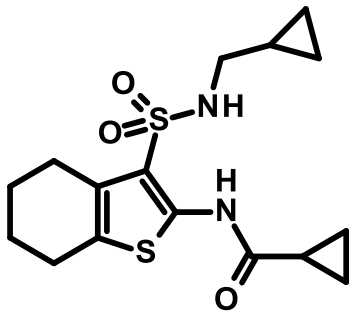
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-5-(2-feniletil)-6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-3-carboxamida



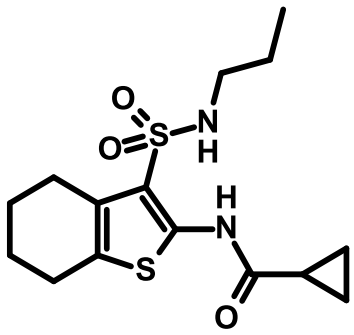
2-[2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-5-il]acetato de metilo



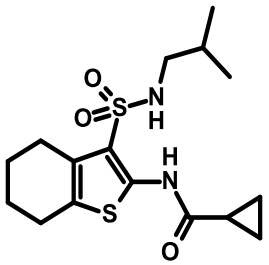
(4*R*)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofeno-3-carboxamida
(4*S*)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofeno-3-carboxamida



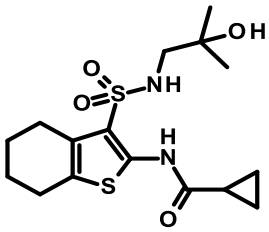
N-[3-(Ciclopropilmetilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida



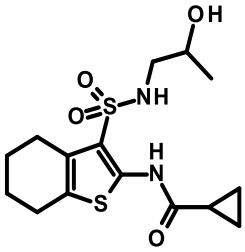
N-[3-(Propilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida



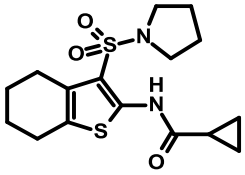
N-[3-(Isobutilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida



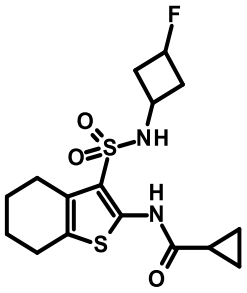
N-[3-[(2-Hidroxi-2-metil-propil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida



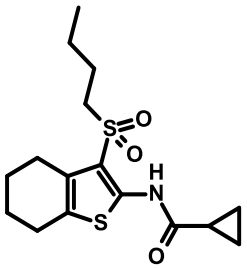
N-[3-(2-Hidroxipropilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida



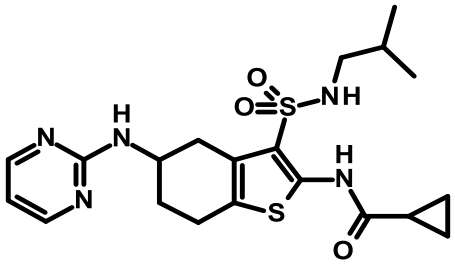
N-(3-Pirrolidin-1-ilsulfonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il)ciclopropanocarboxamida



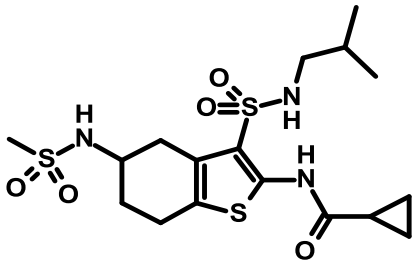
N-[3-[(3-Fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida



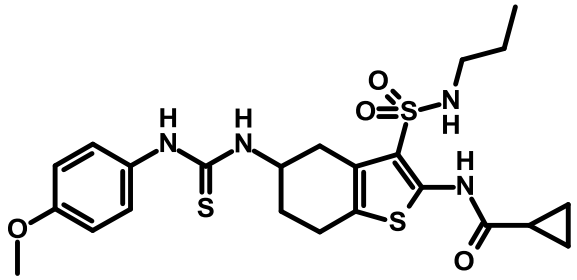
N-(3-Butilsulfonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il)ciclopropanocarboxamida



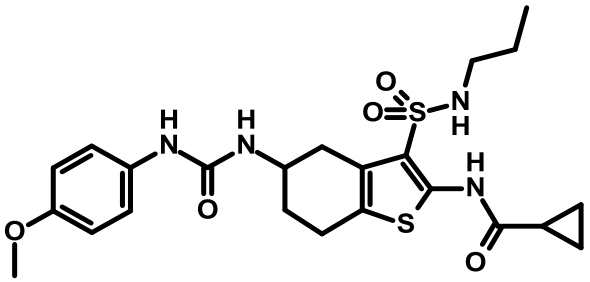
N-[3-(Isobutilsulfamoil)-5-(pirimidin-2-ilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida



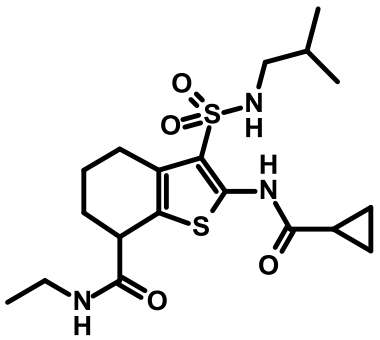
N-[3-(Isobutilsulfamoil)-5-(metansulfonamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida



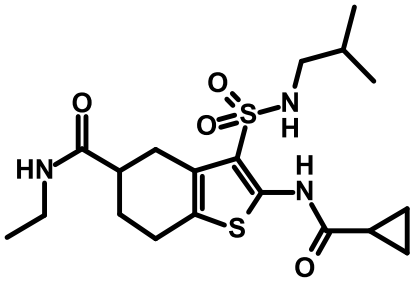
N-[5-[(4-Metoxifenil)carbamotioilamino]-3-(propilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida



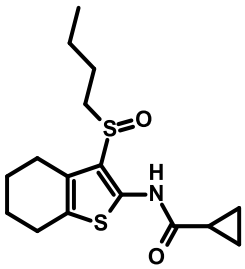
N-[5-[(4-Metoxifenil)carbamoilamino]-3-(propilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida



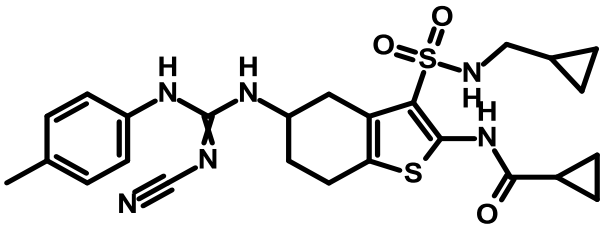
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-etil-3-(isobutilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-7-carboxamida



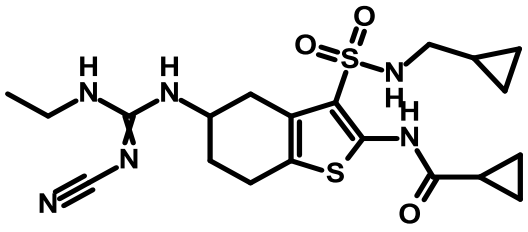
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-etil-3-(isobutilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxamida



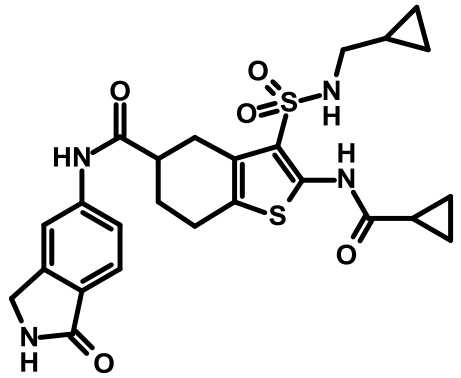
N-(3-Butilsulfinil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il)ciclopropanocarboxamida



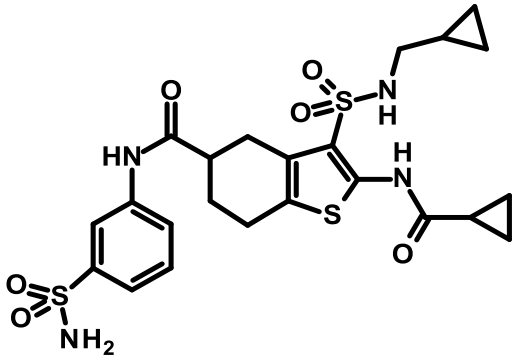
N-[5-[[*N*'-Ciano-*N*-(p-tolil)carbamimidoil]amino]-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida



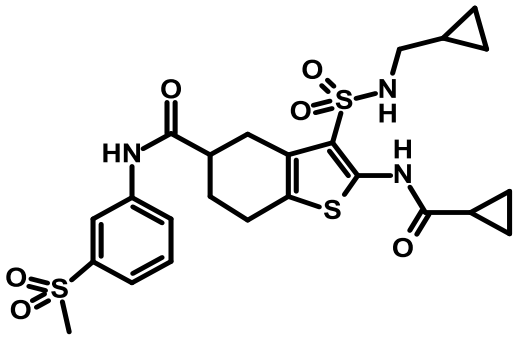
N-[5-[[*N*'-Ciano-*N*-etil-carbamimidoil]amino]-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida



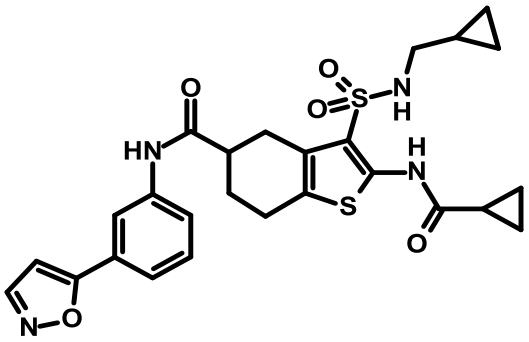
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-*N*-(1-oxoisoindolin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxamida



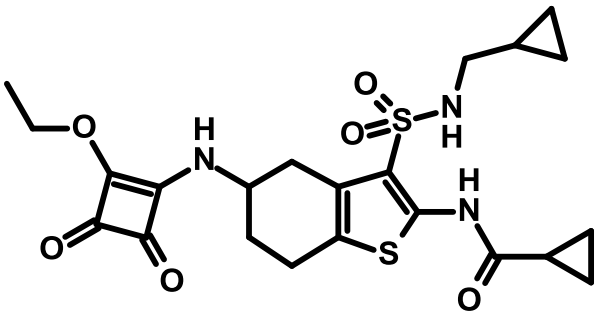
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-*N*-(3-sulfamoilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxamida



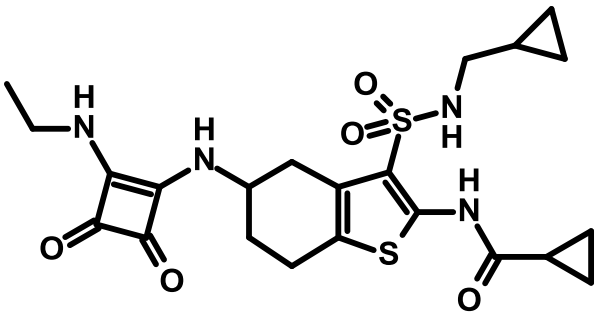
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-N-(3-metilsulfonilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxamida



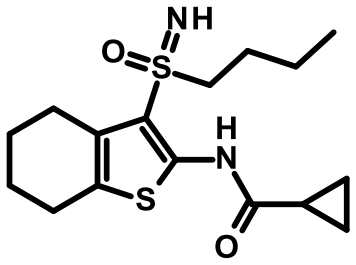
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-*N*-(3-isoxazol-5-ilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxamida



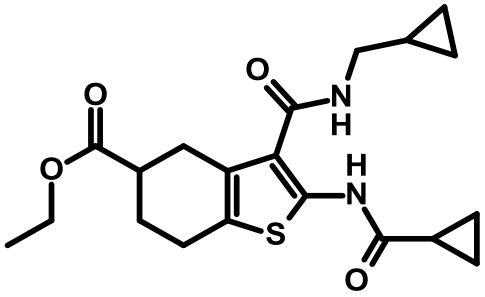
N-[3-(Ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida



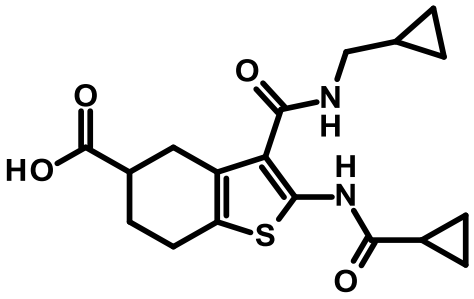
N-[3-(Ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[[2-(etilamino)-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida



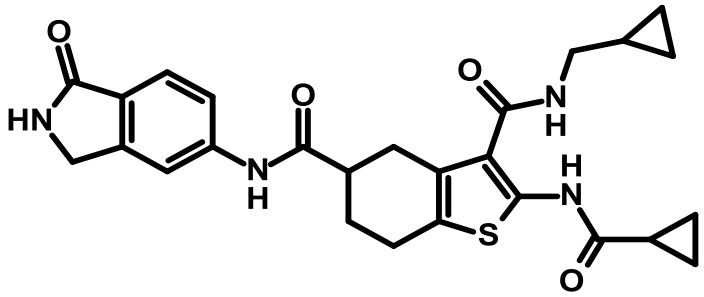
N-[3-(Butilsulfonimidoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida



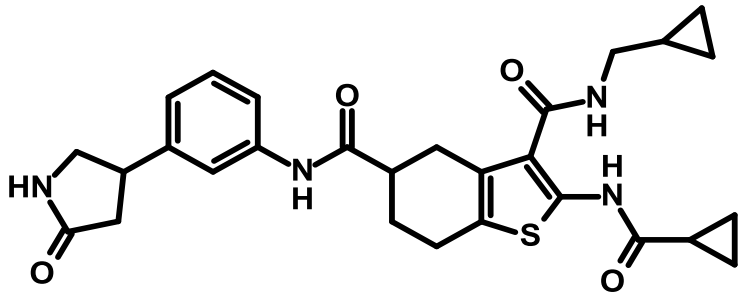
Etil 2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxilato de



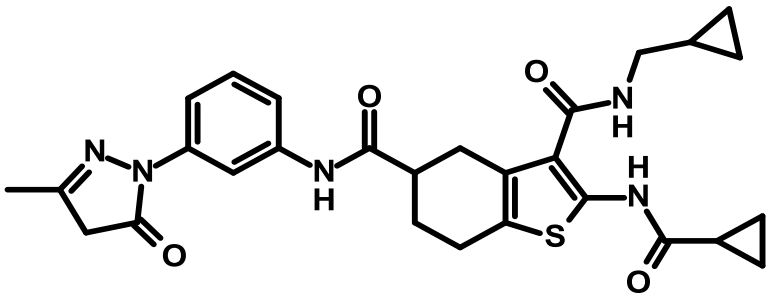
ácido 2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxílico



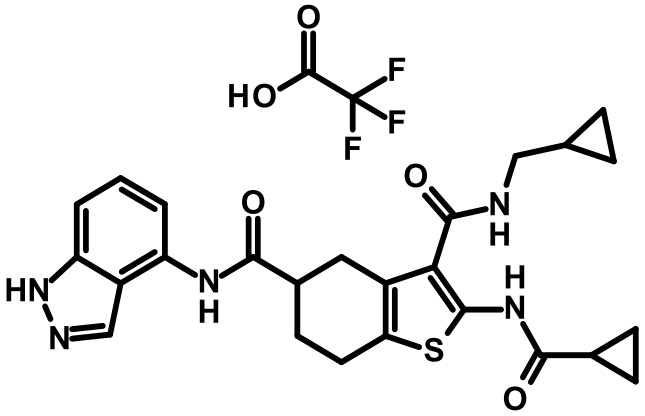
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-(1-oxoisoindolin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida



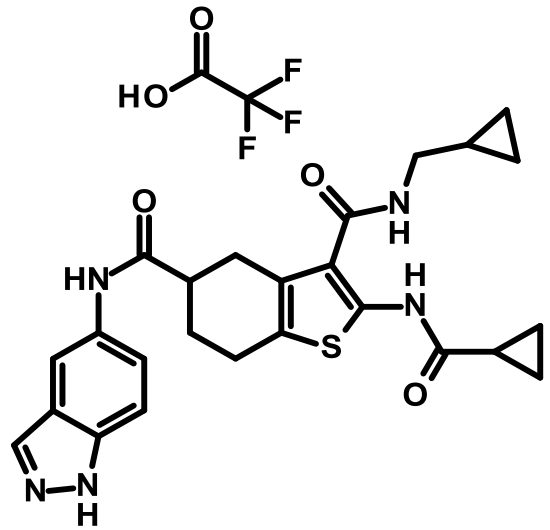
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-[3-(5-oxopirrolidin-3-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida



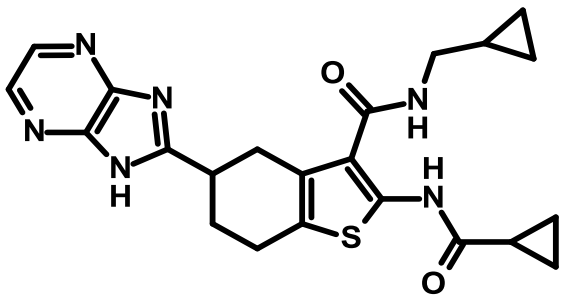
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-[3-(3-metil-5-oxo-4H-pirazol-1-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida



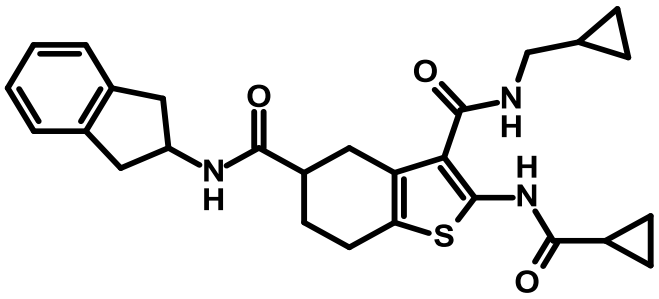
ácido 2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-(1H-indazol-4-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida;2,2,2-trifluoroacético



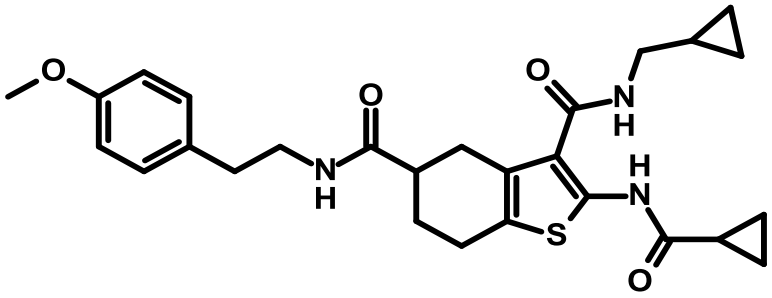
ácido 2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-(1H-indazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida;2,2,2-trifluoroacético



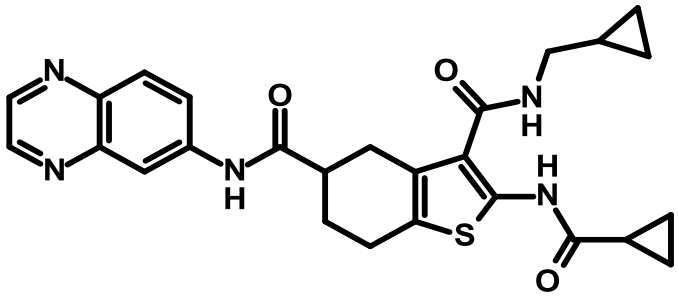
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



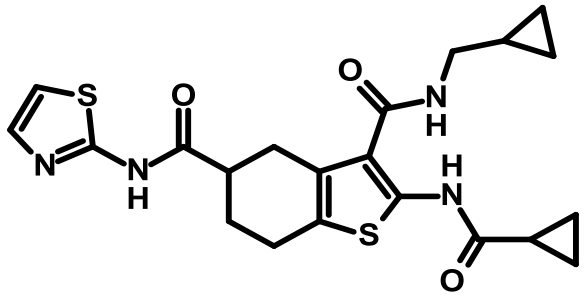
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-indan-2-il-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida



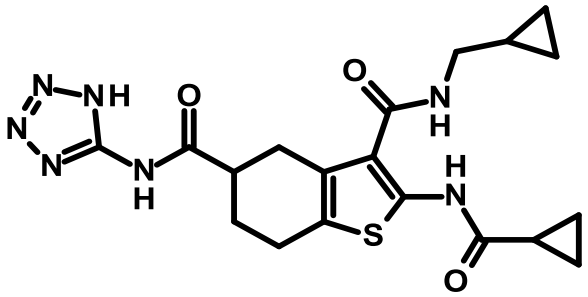
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-[2-(4-metoxifenil)etil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida



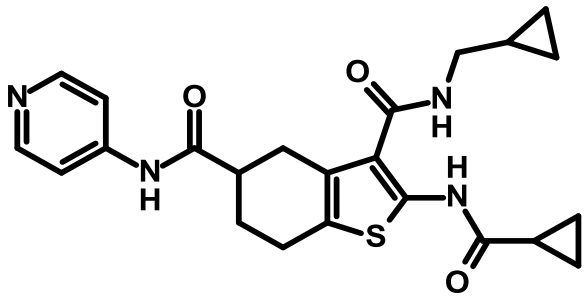
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-quinoxalin-6-il-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida



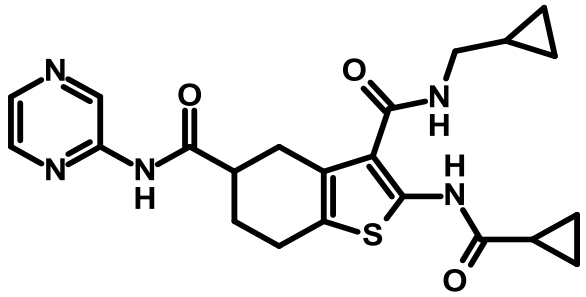
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-tiazol-2-il-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida



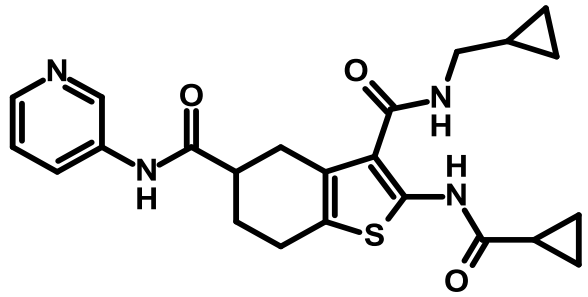
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-(1H-tetrazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida



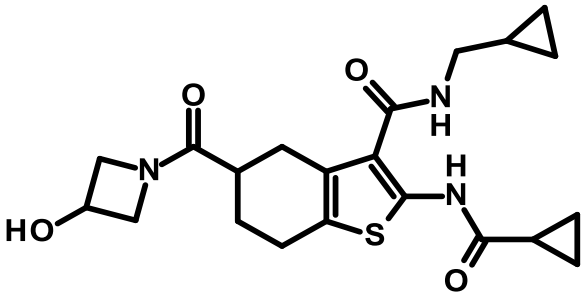
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-(4-piridil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida



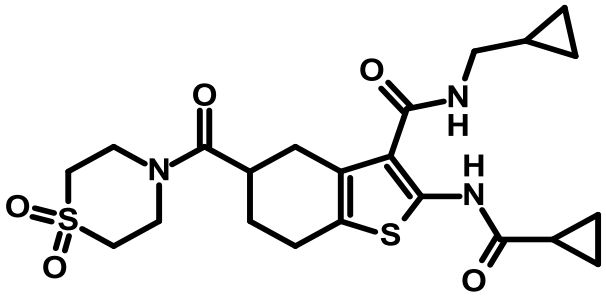
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-pirazin-2-il-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida



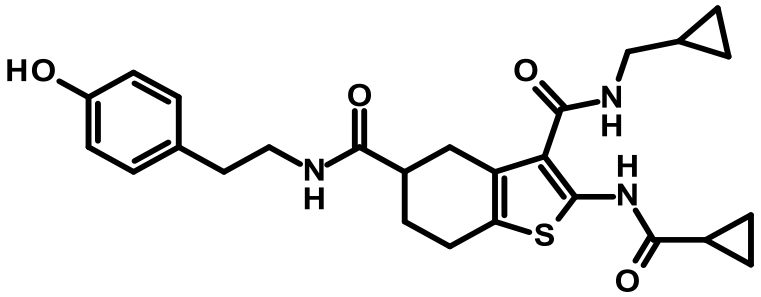
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-(3-piridil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida



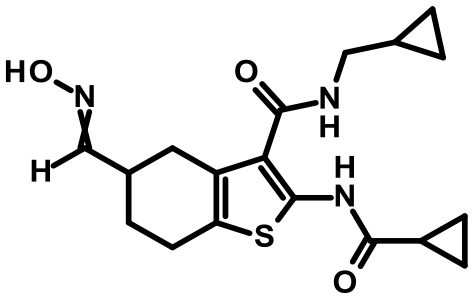
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(3-hidroxiazetidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



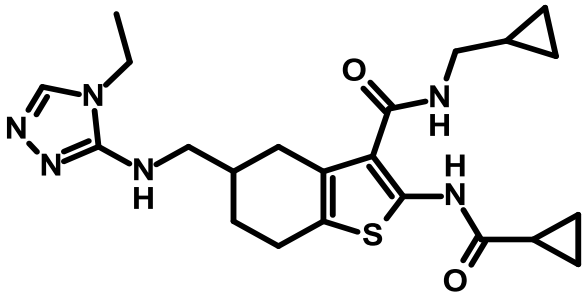
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



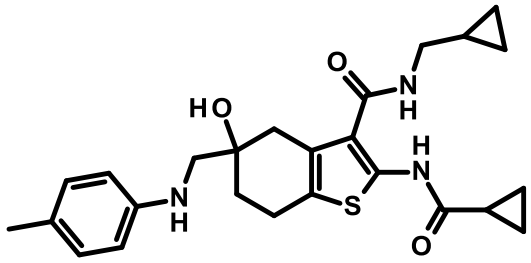
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida



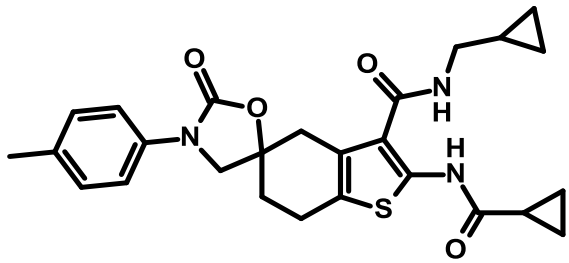
2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(hidroxiiminometil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



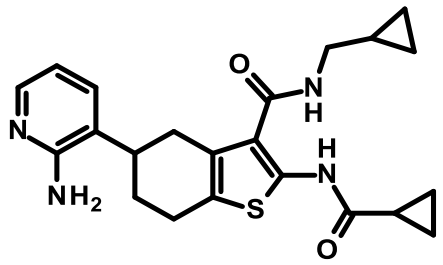
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[(4-etil-1,2,4-triazol-3-il)amino]metil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



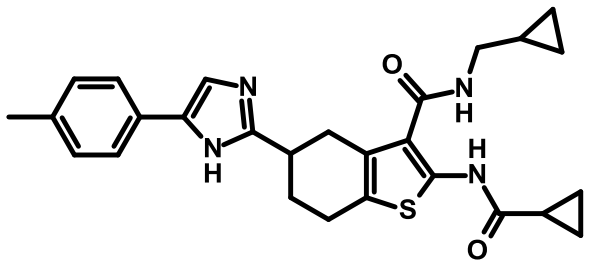
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-hidroxi-5-[(4-metilanilino)metil]-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxamida



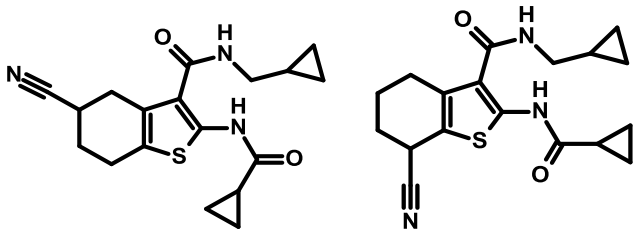
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-2'-oxo-3'-(p-tolil)spiro[6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-5,5'-oxazolidino]-3-carboxamida



5-(2-Amino-3-piridil)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

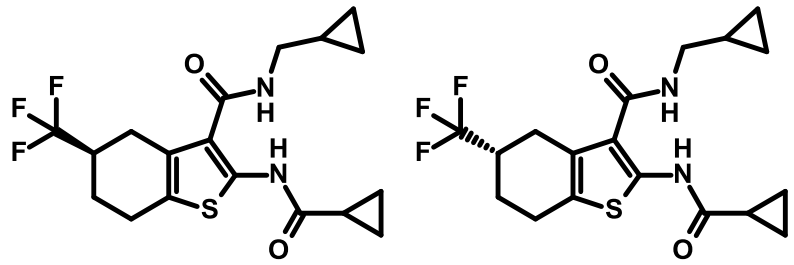


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



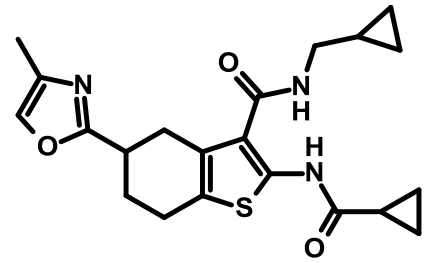
5-Ciano-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

7-Ciano-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

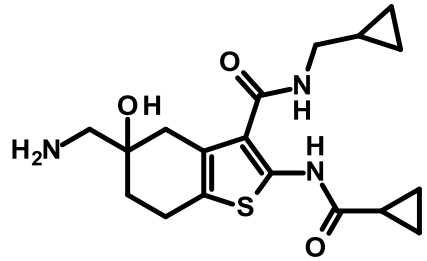


(5R)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

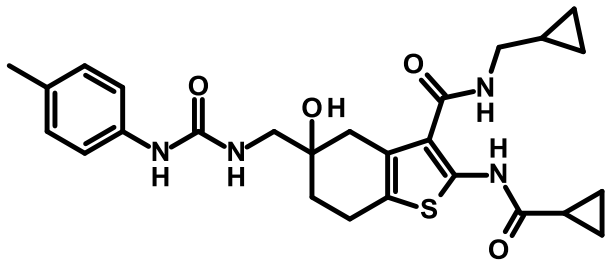
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



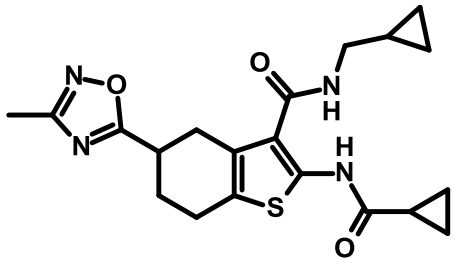
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(4-metiloxazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



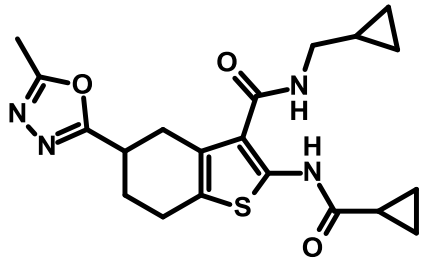
5-(Aminometil)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-hidroxi-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxamida



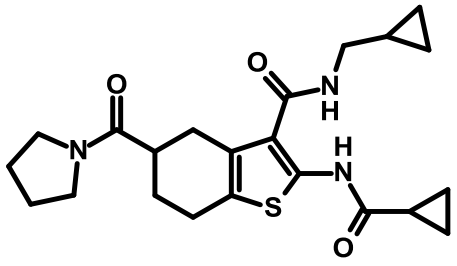
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-hidroxi-5-[(p-tolilcarbamoilamino)metil]-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxamida



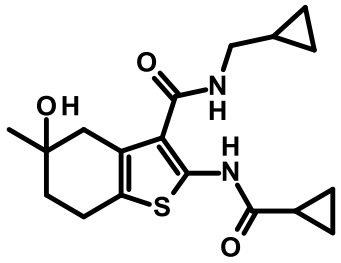
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



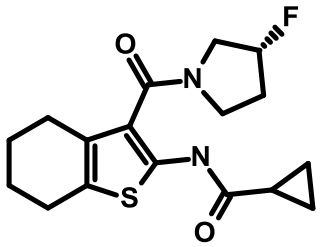
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



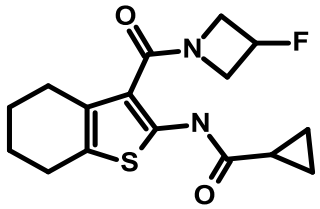
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(pirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



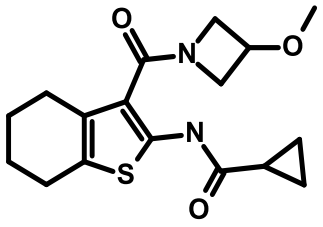
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxamida

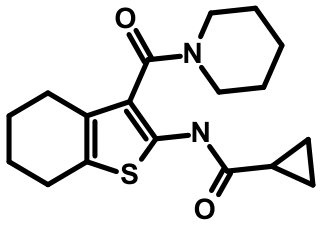


N-[3-[(3R)-3-Fluoropirrolidin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

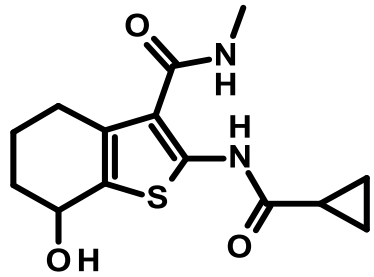


N-[3-(3-Fluoroazetidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

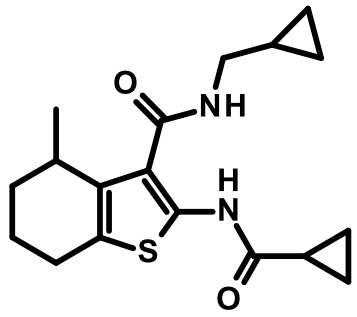




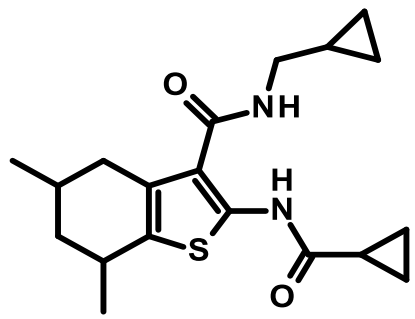
N-[3-(Piperidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida



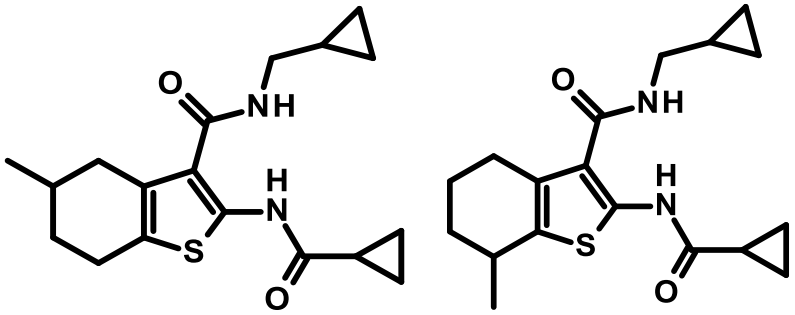
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-7-hidroxi-N-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



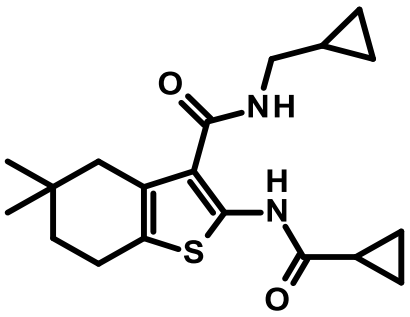
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



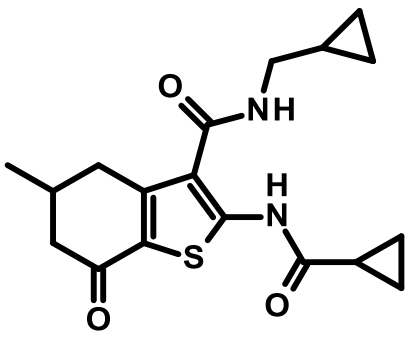
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

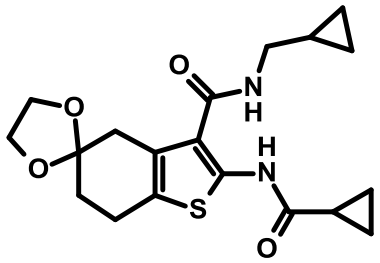
.



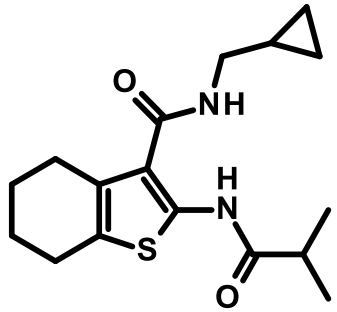
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5,5-dimetil-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxamida



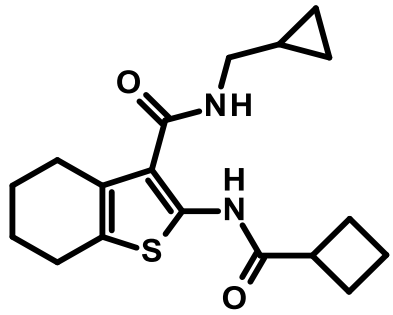
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-metil-7-oxo-5,6-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxamida



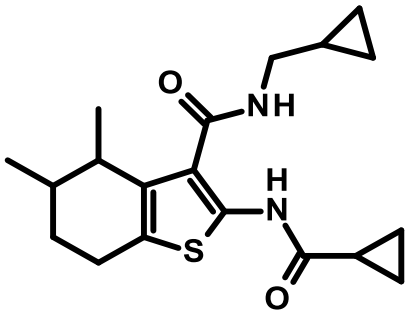
2'-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)spiro[1,3-dioxolano-2,5'-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno]-3'-carboxamida



N-(Ciclopropilmetil)-2-(2-metilpropanoilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

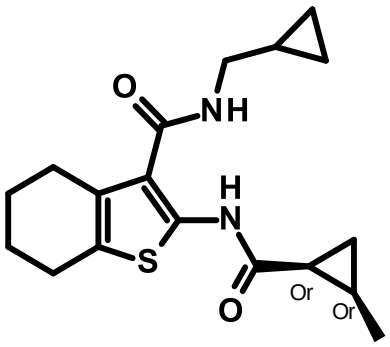


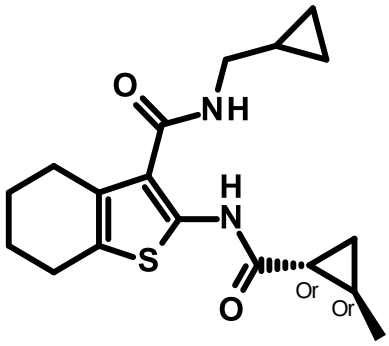
2-(Ciclobutanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

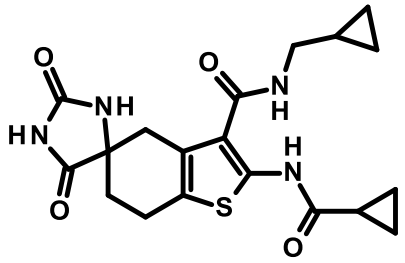
Ácido 2-(Ciclopropanocarbonilamino)-4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico



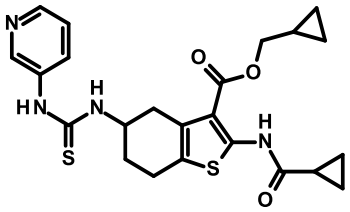


N-(ciclopropilmetil)-2-[(2-metilciclopropanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida – Diastereómero 1

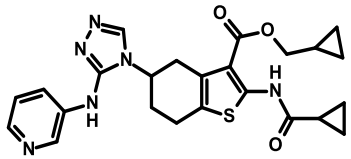
N-(ciclopropilmetil)-2-[(2-metilciclopropanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida – Diastereómero 2



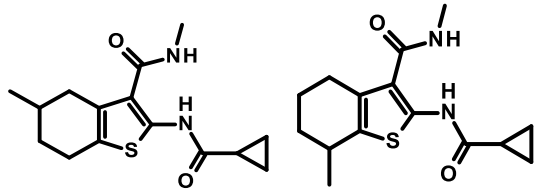
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-2',5'-dioxo-spiro[6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-5,4'-imidazolidine]-3-carboxamida



2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-(3-piridilcarbamotioilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de ciclopropilmetilo

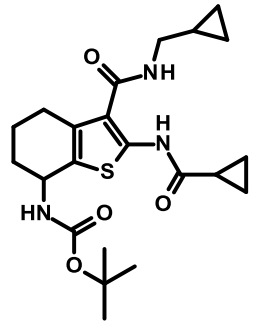


2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-(3-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de ciclopropilmetilo

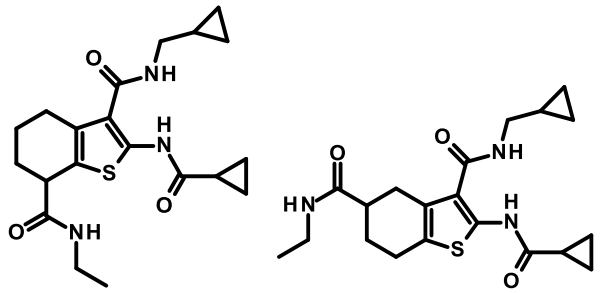


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

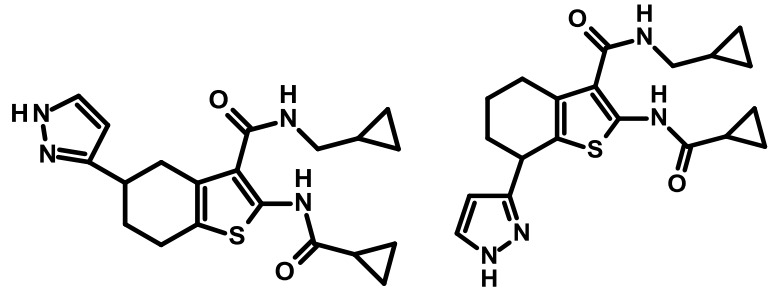
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



N-[2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-7-il]carbamato de *ter*-butilo

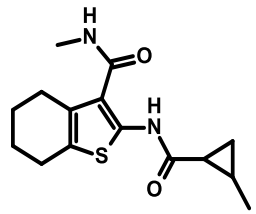


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N7-etil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,7-dicarboxamida

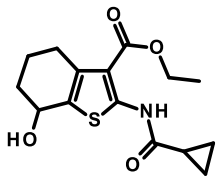


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(1H-pirazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

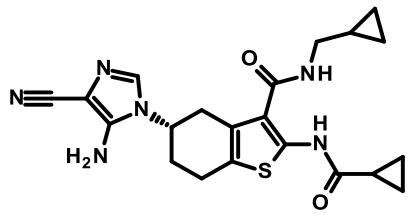
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-7-(1H-pirazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



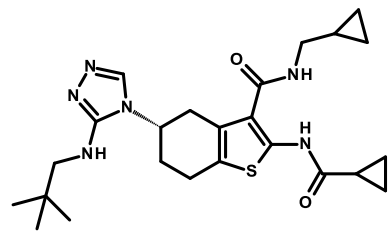
N-Metil-2-[(2-metilciclopropanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



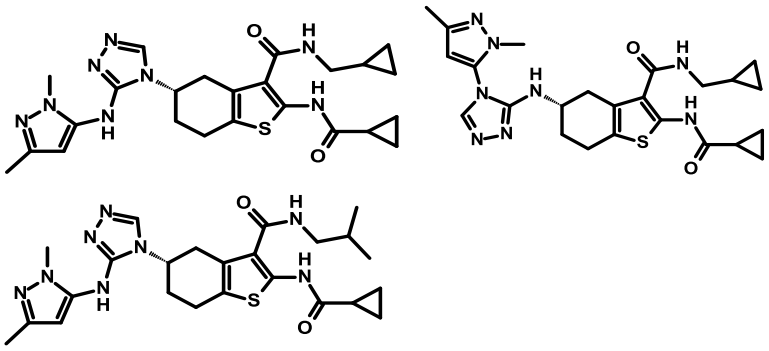
2-(ciclopropanocarbonilamino)-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo



(5S)-5-(5-Amino-4-ciano-imidazol-1-il)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



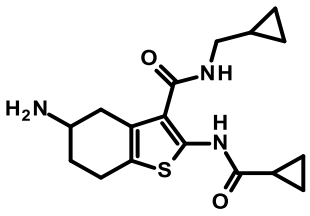
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(2,2-dimetilpropilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



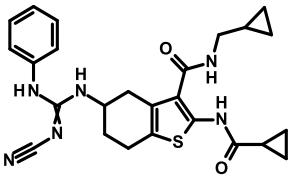
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[4-(2,5-dimetilpirazol-3-il)-1,2,4-triazol-3-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

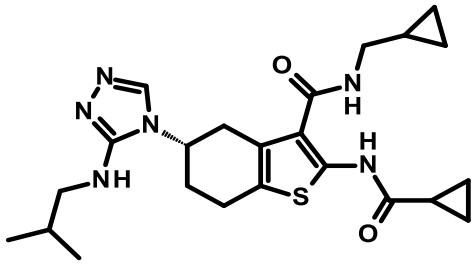
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-isobutil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



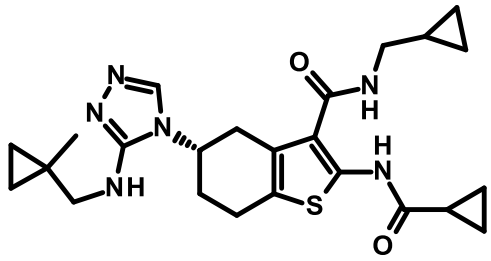
5-Amino-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



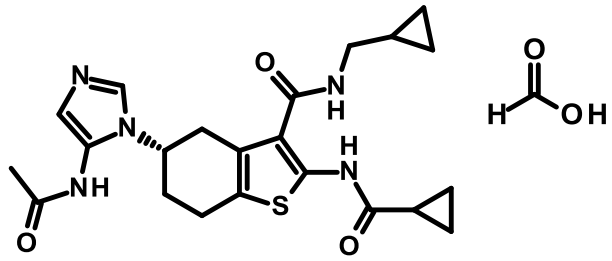
5-[[N'-Ciano-N-fenil-carbamimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



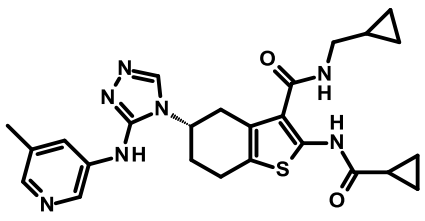
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(isobutilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



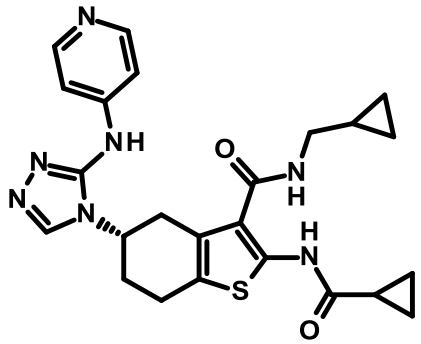
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(1-metilciclopropil)metilamino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



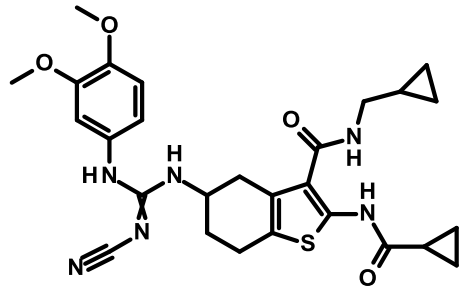
(5S)-5-(5-Acetamidoimidazol-1-il)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



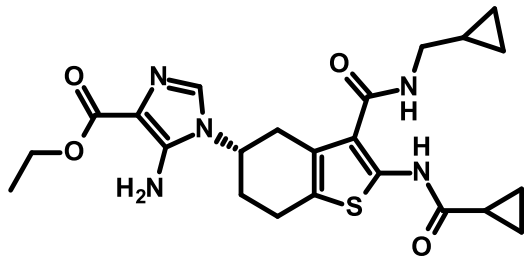
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



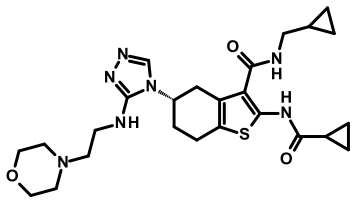
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(4-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



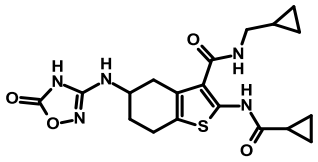
5-[[N'-Ciano-N-(3,4-dimetoxifenil)carbamimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



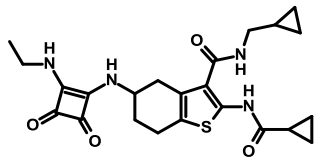
5-amino-1-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]imidazol–4-carboxilato de etilo



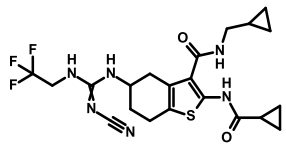
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(2-morfolinoetilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



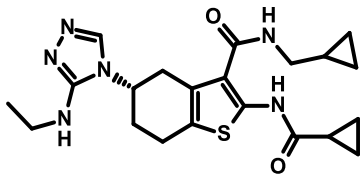
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



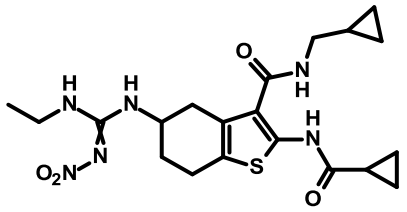
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[2-(etilamino)-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



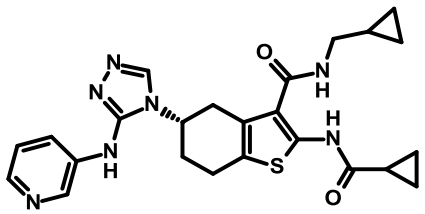
5-[[N'-ciano-N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



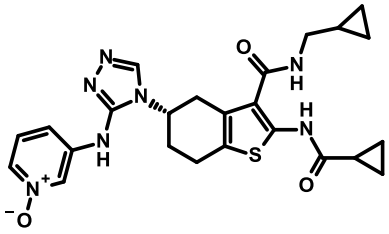
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(etilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



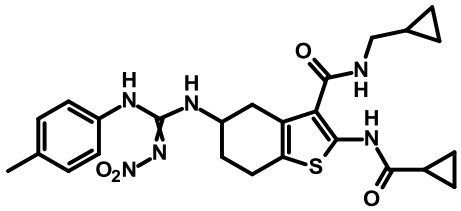
2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(N-etil-N'-nitro-carbamimidoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



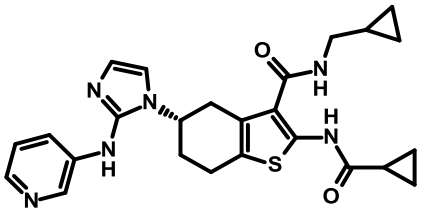
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(3-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



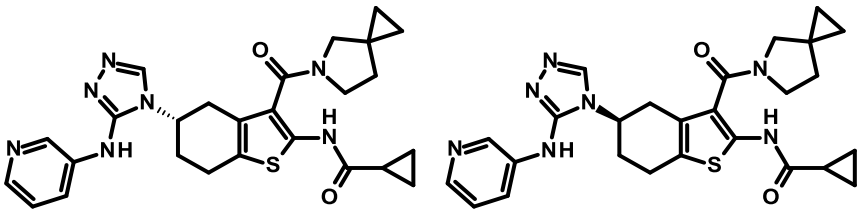
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(1-oxidopiridin-1-io-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[N'-nitro-N-(p-tolil)carbamimidoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

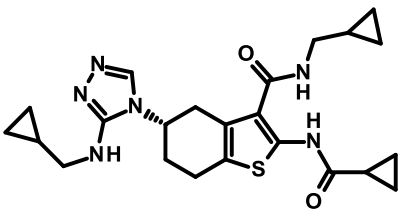


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[2-(3-piridilamino)imidazol-1-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

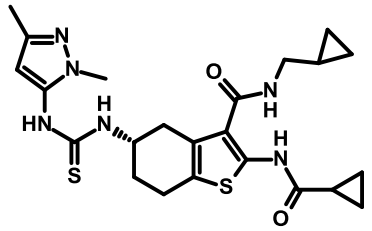


N-[(5S)-3-(5-azaspiro[2,4]heptano-5-carbonil)-5-[3-(3-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

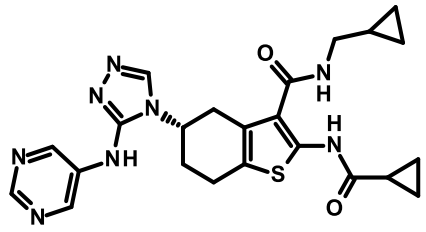
N-[(5R)-3-(5-Azaspiro[2,4]heptano-5-carbonil)-5-[3-(3-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida



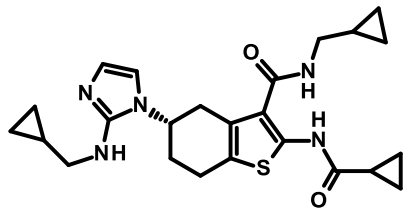
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(ciclopropilmetilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



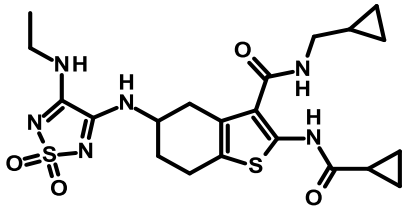
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



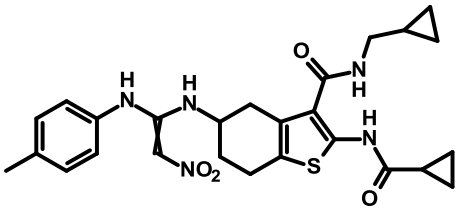
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(pirimidin-5-ilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



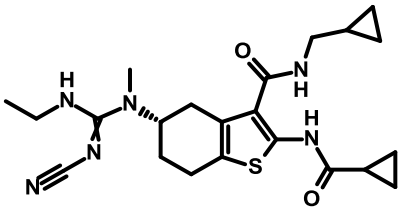
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[2-(ciclopropilmetilamino)imidazol-1-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



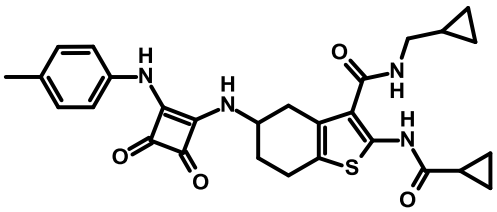
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[4-(etilamino)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazol-3-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



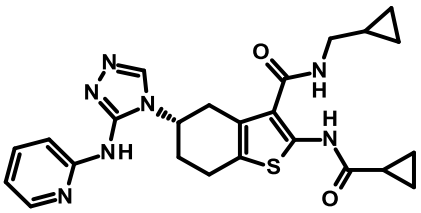
2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[1-(4-metilanilino)-2-nitro-vinil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



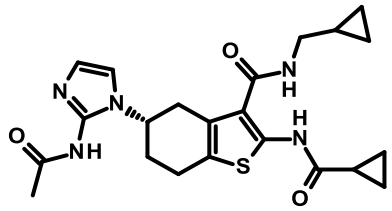
(5S)-5-[(N'-ciano-N-etil-carbamimidoil)-metil-amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



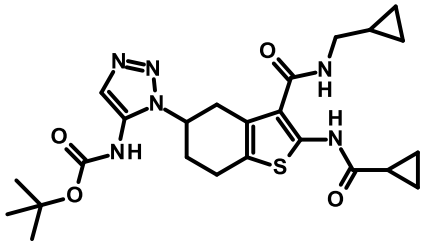
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[2-(4-metilanilino)-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



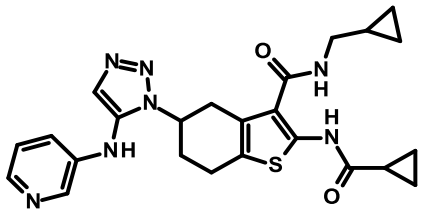
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(2-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



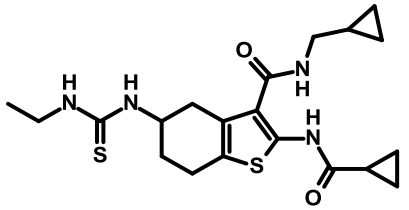
(5S)-5-(2-Acetamidoimidazol-1-il)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



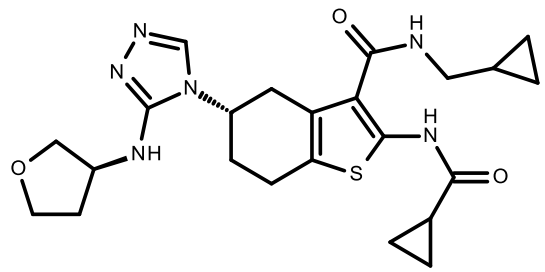
N-[3-[2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]triazol-4-il]carbamato de *ter*-butilo



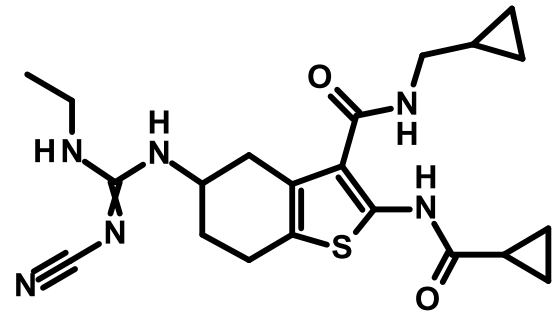
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[5-(3-piridilamino)triazol-1-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



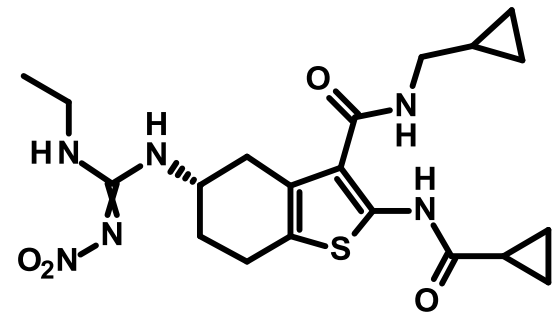
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(etilcarbamotioilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

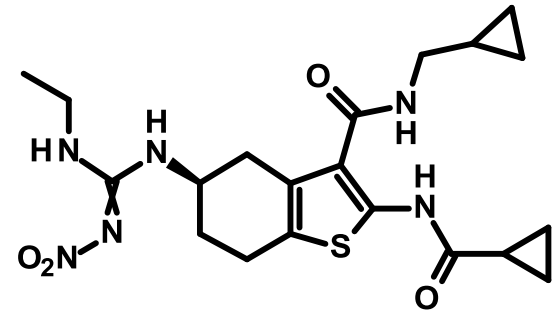


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



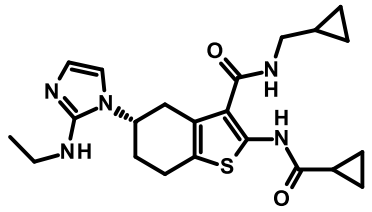
5-[[N'-Ciano-N-etil-carbamimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



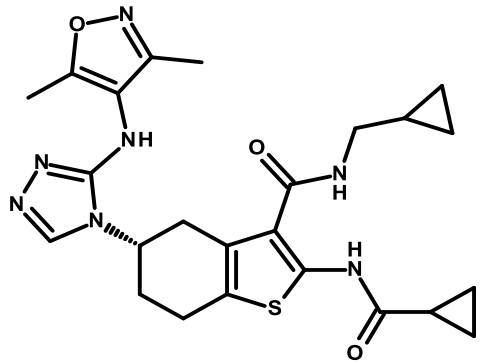


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[(E)-N-etil-N'-nitro-carbamimidoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

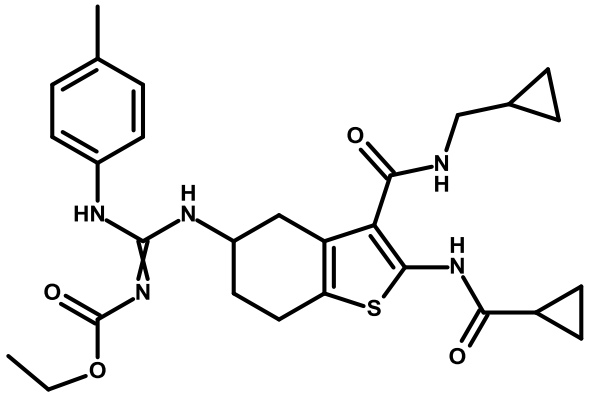
(5R)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[(E)-N-etil-N'-nitro-carbamimidoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



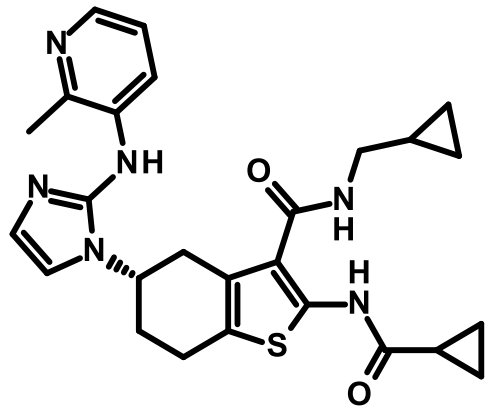
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[2-(etilamino)imidazol-1-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



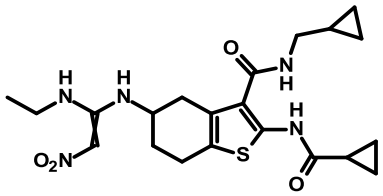
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



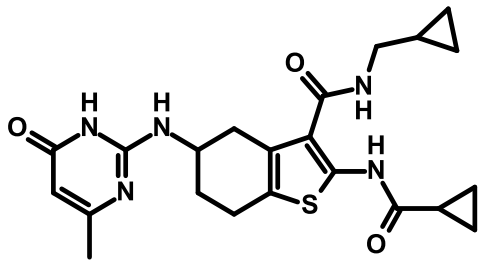
N-[[[2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]amino]-(4-metilanilino)metilene]carbamato de etilo



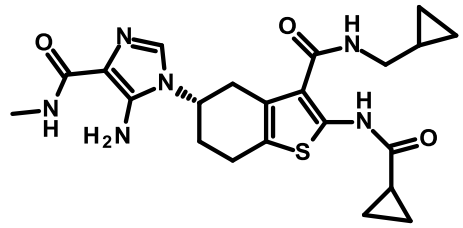
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[2-[(2-metil-3-piridil)amino]imidazol-1-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



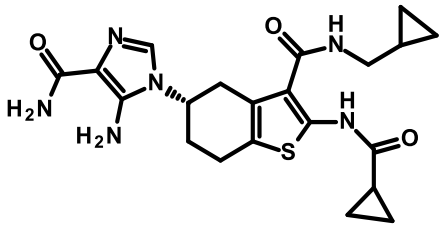
2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[1-(etilamino)-2-nitro-vinil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



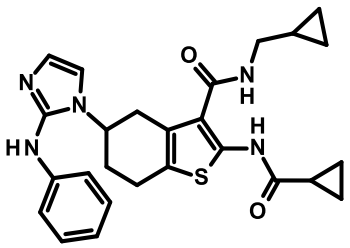
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(4-metil-6-oxo-1H-pirimidin-2-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



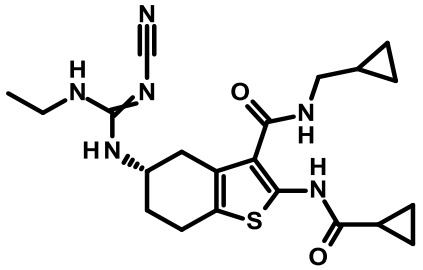
5-amino-1-[(5S)-2-ciclopropanoamido-3-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-5-il]-N-metil-1H-imidazol-4-carboxamida



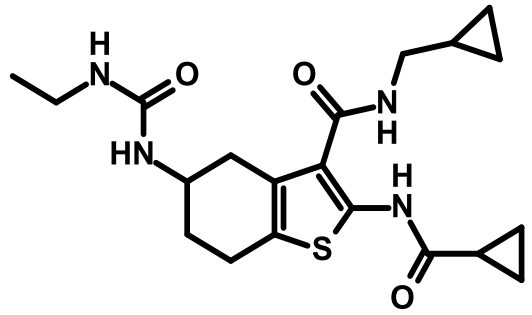
5-amino-1-[(5S)-2-ciclopropanoamido-3-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-5-il]-1H-imidazol-4-carboxamida



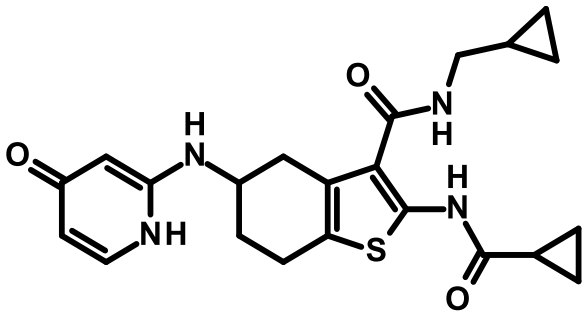
5-(2-Anilinoimidazol-1-il)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



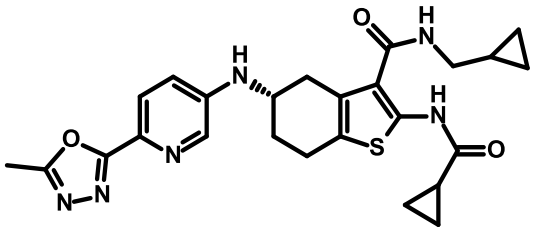
(5S)-5-[[N'-ciano-N-etil-carbamimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



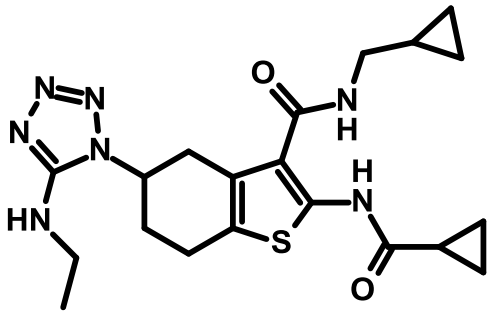
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(etilcarbamoilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



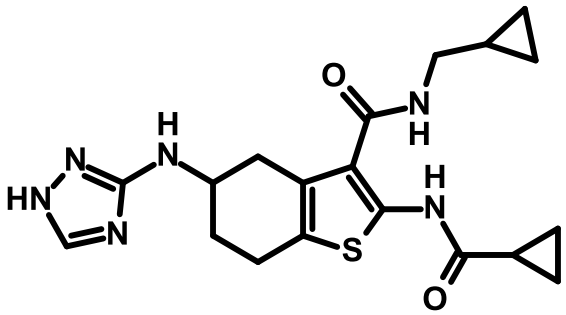
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(4-oxo-1H-piridin-2-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



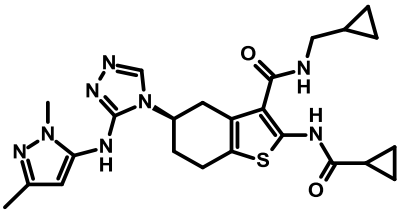
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-piridil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



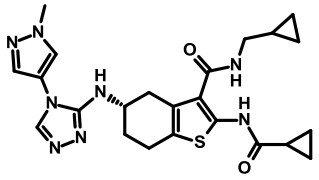
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[5-(etilamino)tetrazol-1-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



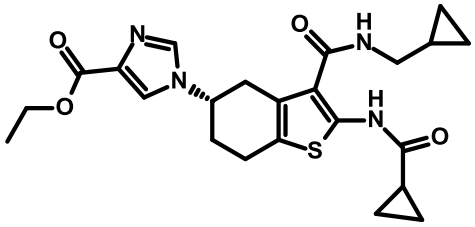
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(1H-1,2,4-triazol-3-ilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



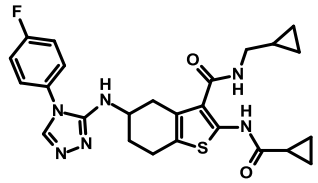
(5R)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



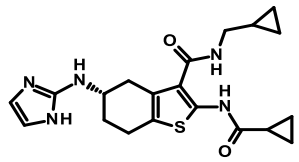
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[4-(1-metilpirazol-4-il)-1,2,4-triazol-3-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



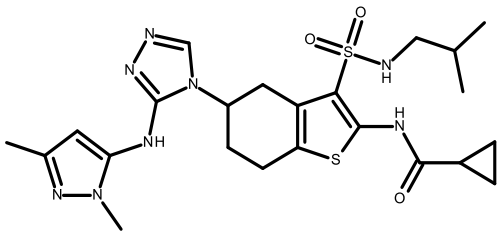
1-[(5S)-2-ciclopropanoamido-3-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-5-il]-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



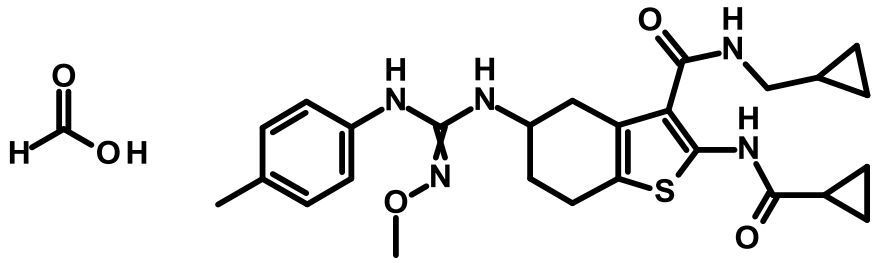
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[4-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazol-3-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



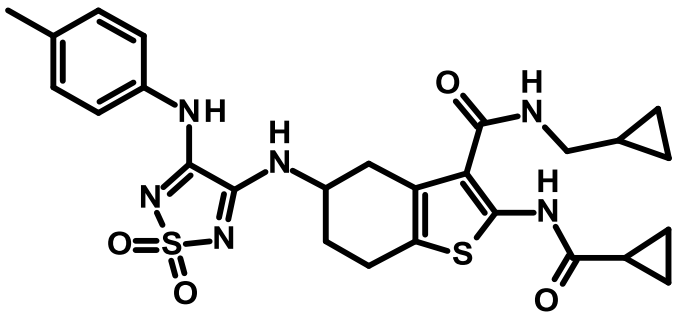
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(1H-imidazol-2-ilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



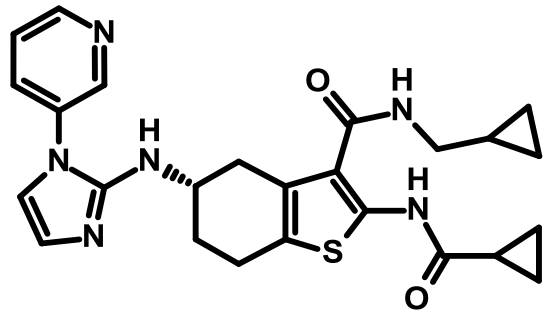
N-[3-(isopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida



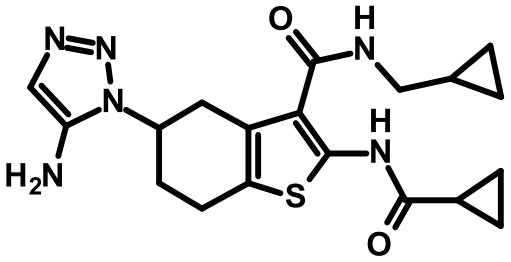
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[N'-metoxi-N-(p-tolil)carbamimidoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



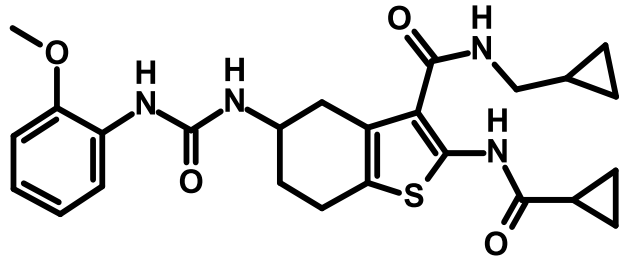
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[4-(4-metilanilino)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazol-3-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



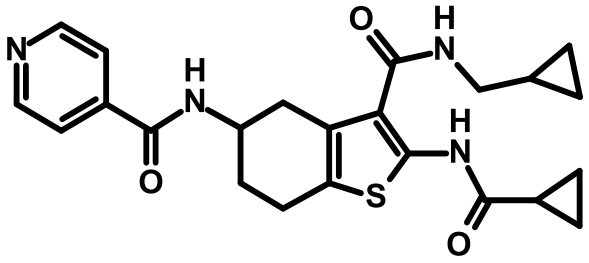
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[1-(3-piridil)imidazol-2-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



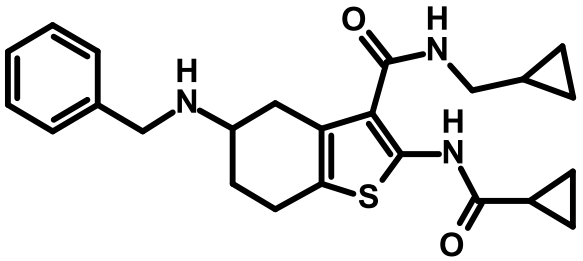
5-(5-Aminotriazol-1-il)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



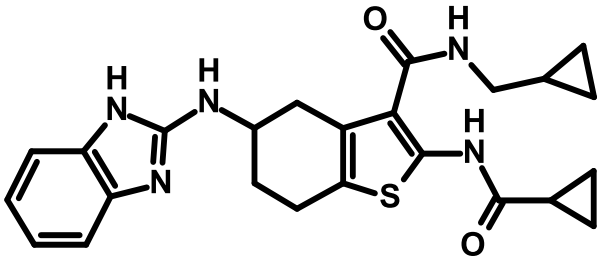
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2-metoxifenil)carbamoilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



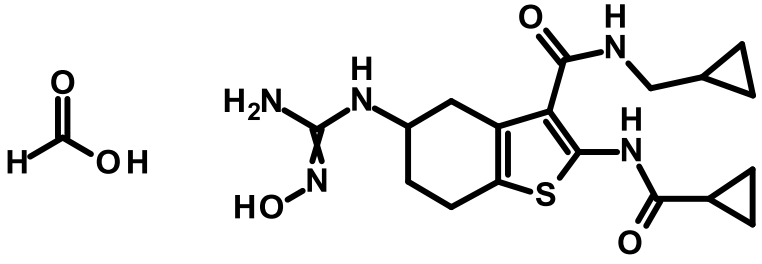
N-[2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]piridin-4-carboxamida



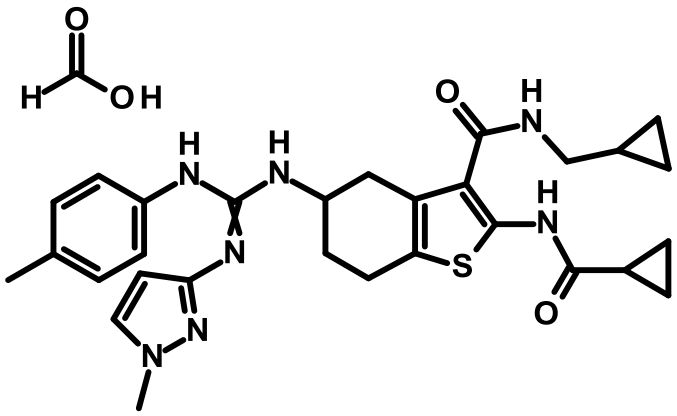
5-(Bencilamino)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



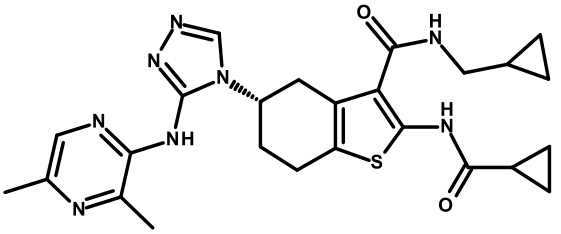
5-(1H-Benzimidazol-2-ilamino)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



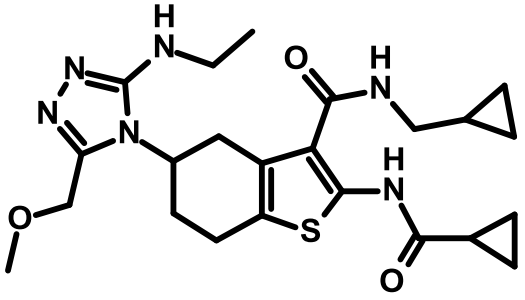
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[N'-hidroxicarbamimidoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



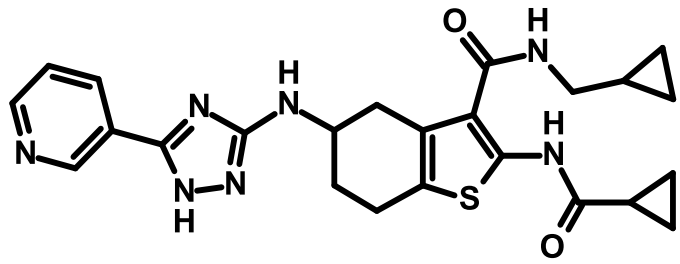
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[N'-(1-metilpirazol-3-il)-N-(p-tolil)carbamimidoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida; ácido fórmico



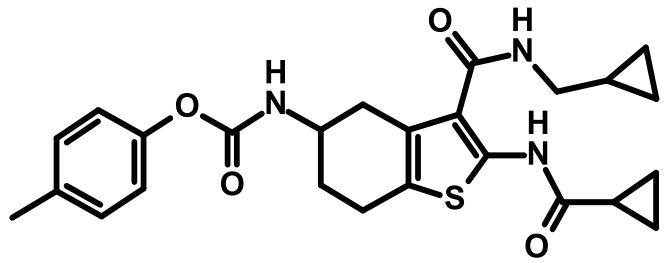
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3,5-dimetilpirazin-2-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



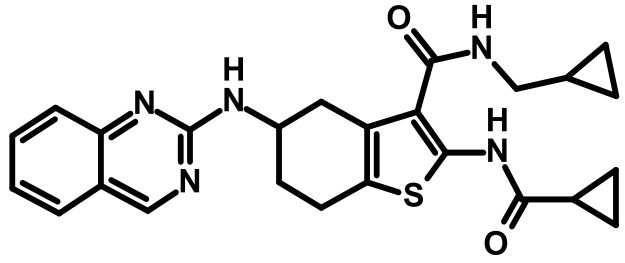
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(etilamino)-5-(metoximetil)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



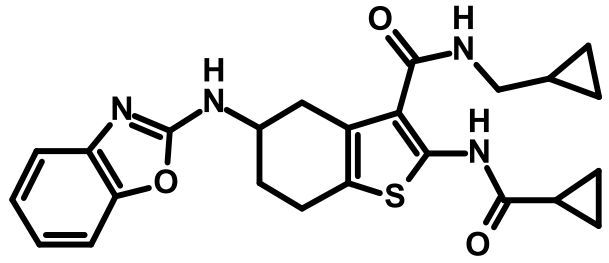
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[5-(3-piridil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



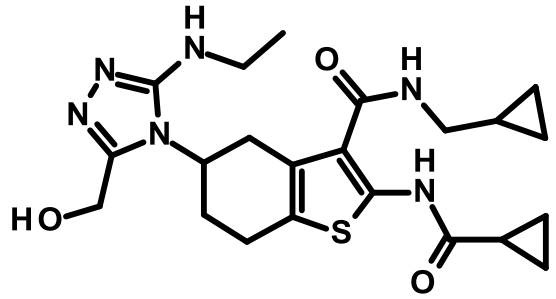
N-[2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamato de p-tolilo



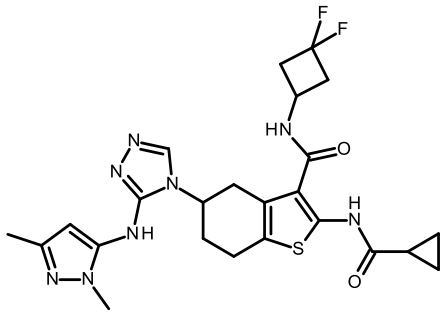
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(quinazolin-2-ilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



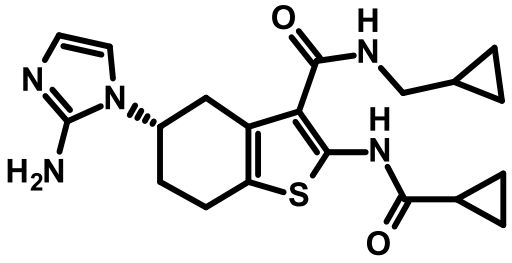
5-(1,3-Benzoxazol-2-ilamino)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



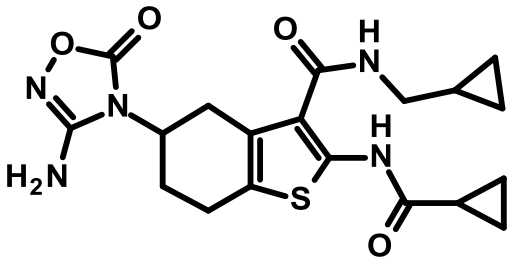
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(etilamino)-5-(hidroximetil)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



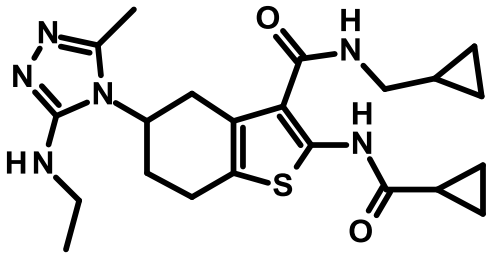
2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(3,3-difluorociclobutil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



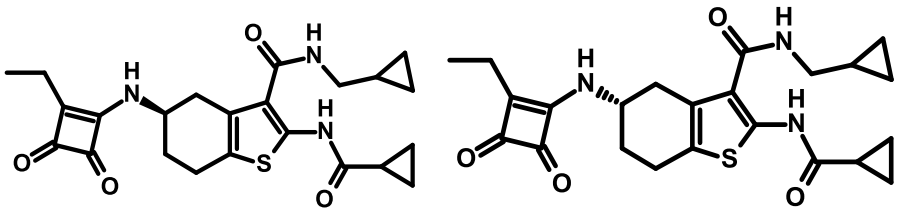
(5S)-5-(2-Aminoimidazol-1-il)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



5-(3-Amino-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4-il)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

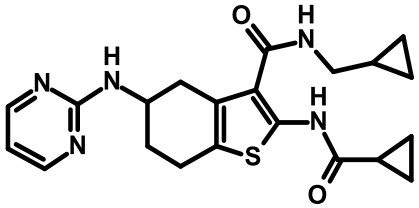


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(etilamino)-5-metil-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

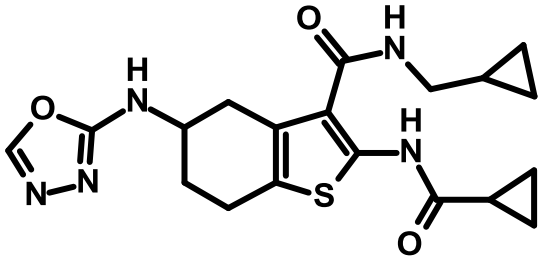


(5R)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2-etil-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

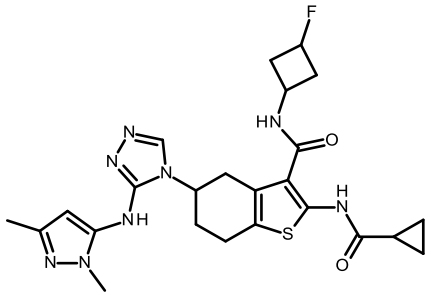
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2-etil-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



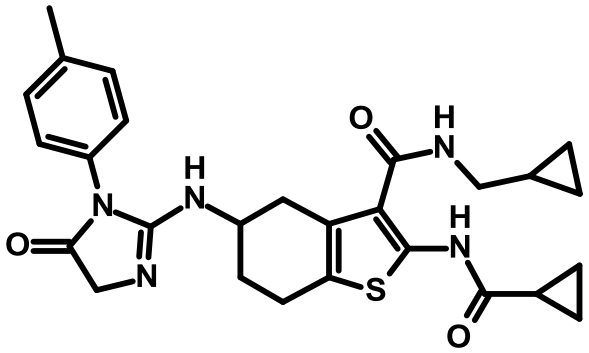
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(pirimidin-2-ilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



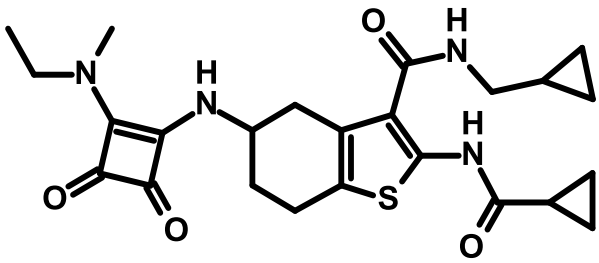
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



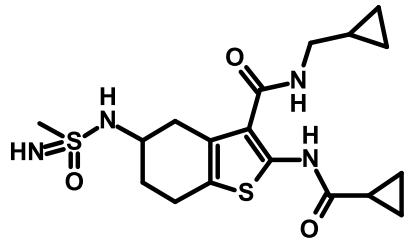
2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



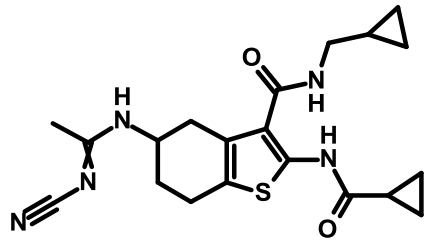
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[5-oxo-1-(p-tolil)-4H-imidazol-2-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



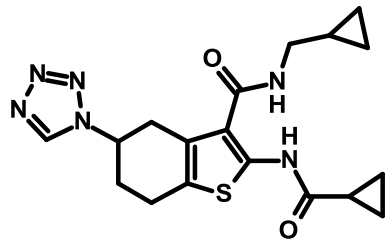
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[2-[etil(metil)amino]-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



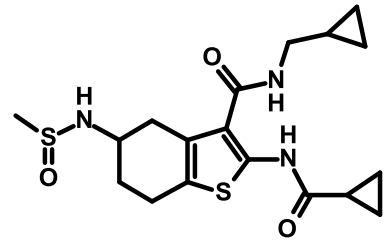
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(metilsulfonimidoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



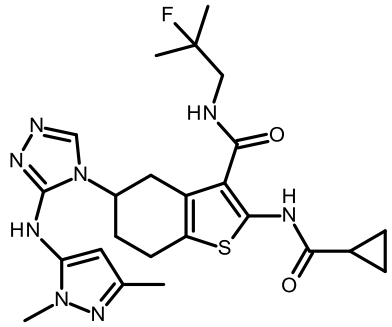
5-[[N-Ciano-C-metil-carbonimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



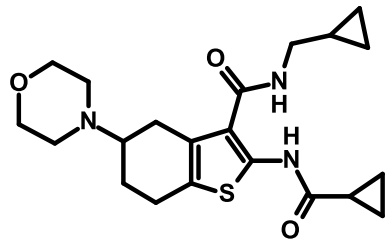
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(tetrazol-1-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



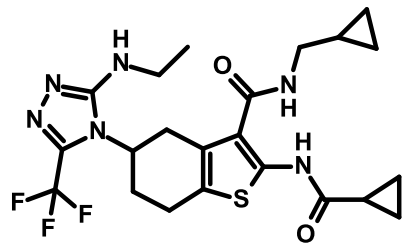
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(metansulfinamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



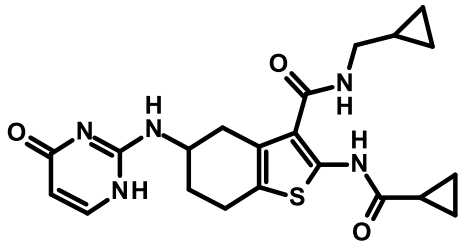
2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(2-fluoro-2-metil-propil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



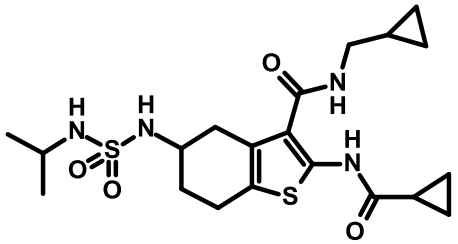
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-morfolino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



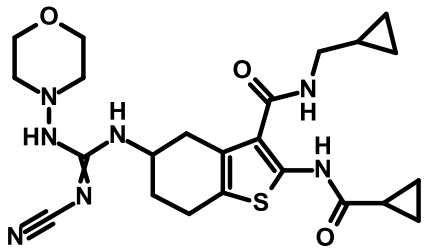
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(etilamino)-5-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



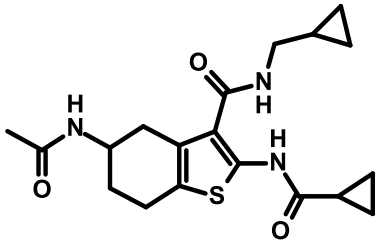
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(4-oxo-1H-pirimidin-2-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(isopropilsulfamoilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

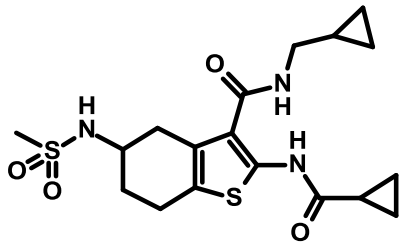


5-[[*N*'-Ciano-*N*-morfolino-carbamimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

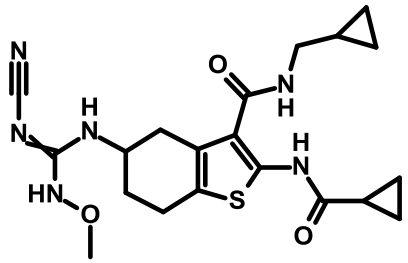


5-Acetamido-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-

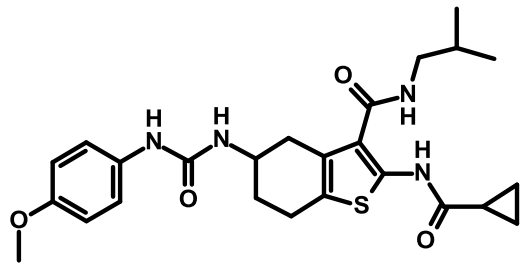
carboxamida



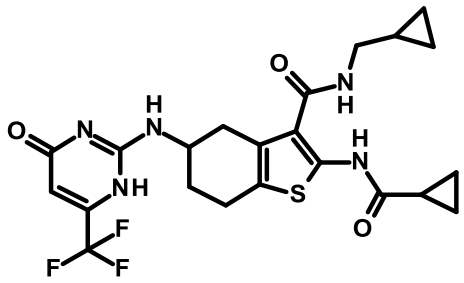
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(metansulfonamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



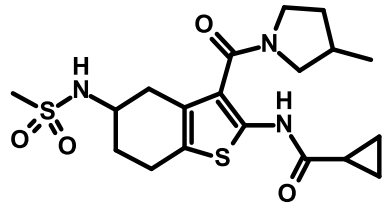
5-[[N'-Ciano-N-metoxi-carbamimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



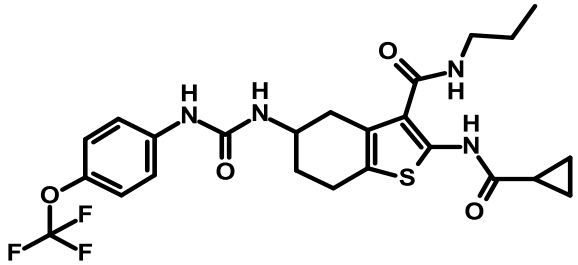
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-isobutil-5-[(4-metoxifenil)carbamoilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



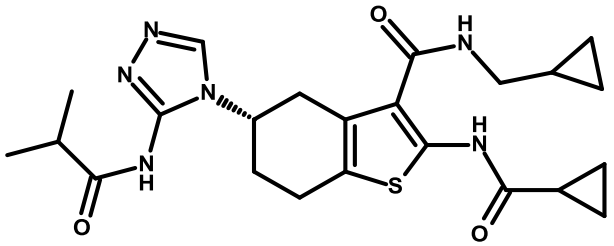
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[4-oxo-6-(trifluorometil)-1H-pirimidin-2-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



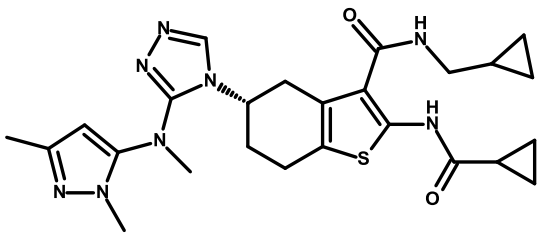
N-[5-(Metansulfonamido)-3-(3-metilpirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida



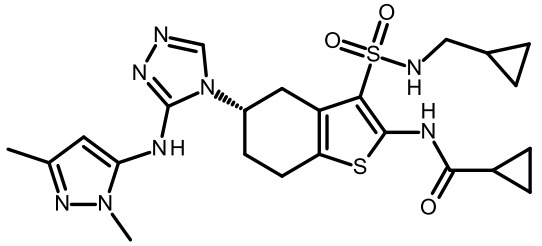
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-propil-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]carbamoilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



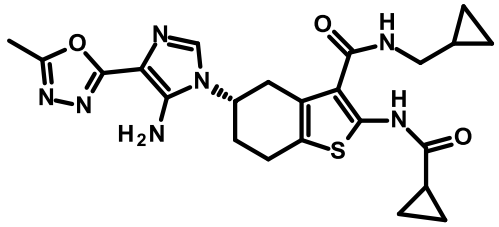
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(2-metilpropanoilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



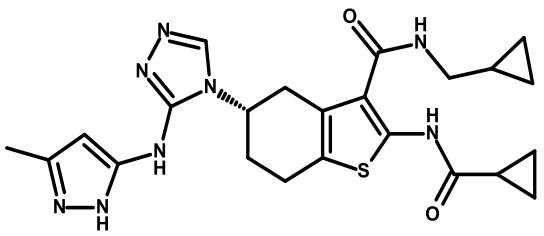
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)-metil-amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



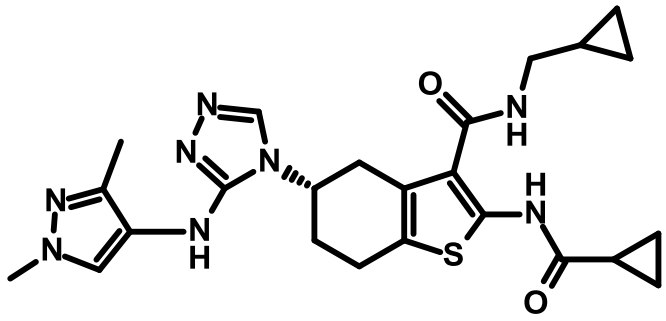
N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida



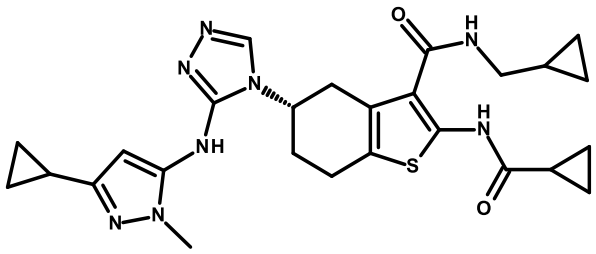
(5S)-5-[5-amino-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazol-1-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



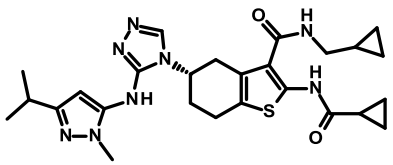
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



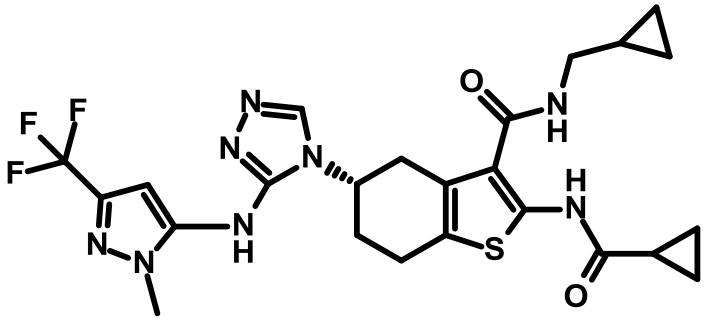
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



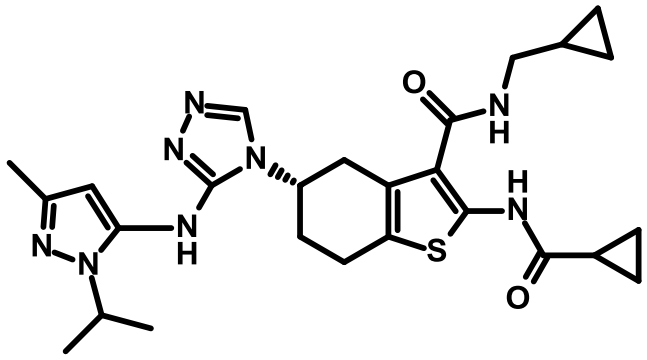
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



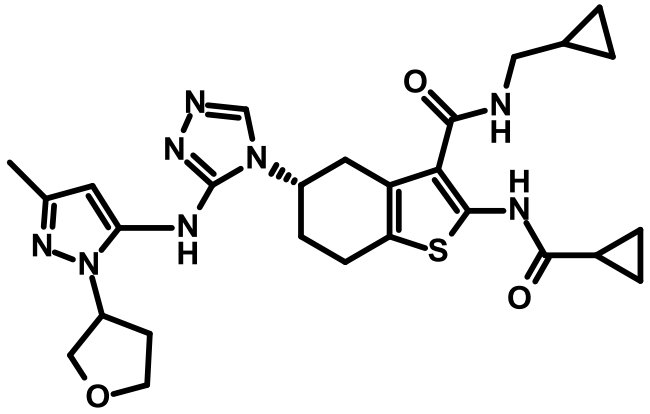
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-isopropil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



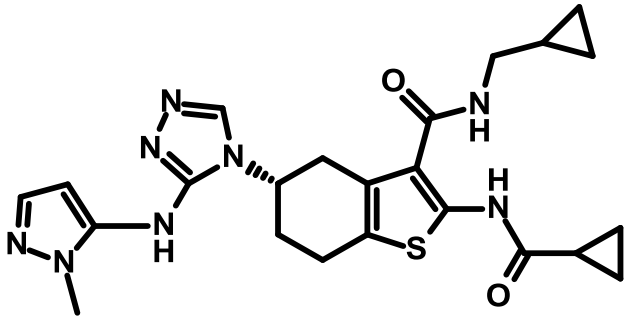
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



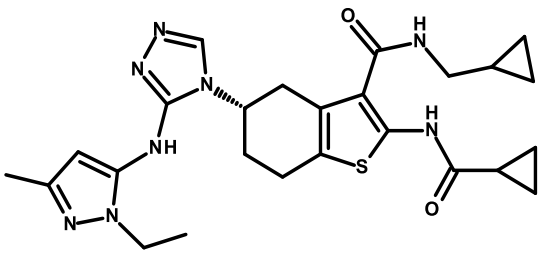
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-isopropil-5-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



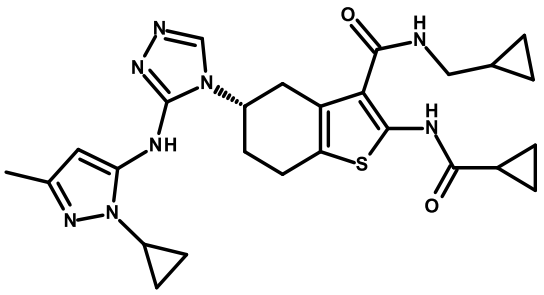
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-metil-2-tetrahidrofurano-3-il-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



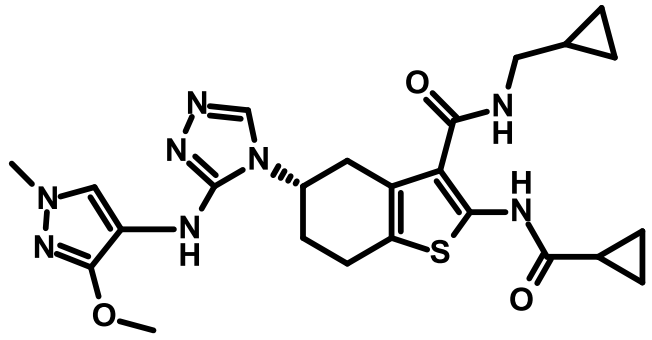
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



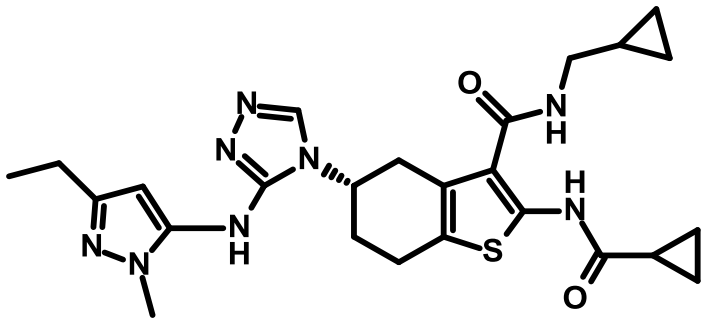
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-etil-5-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



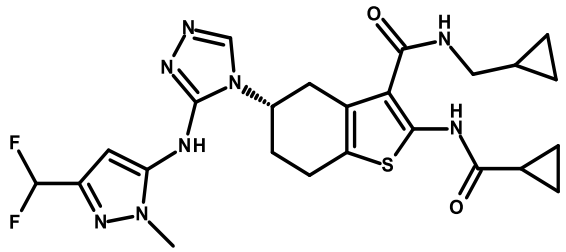
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-ciclopropil-5-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



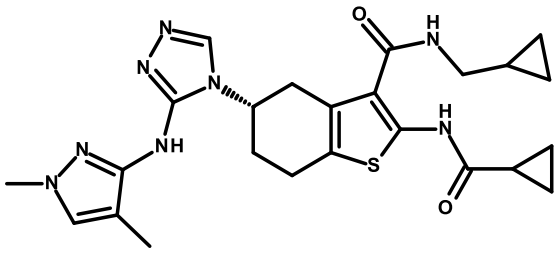
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3-metoxi-1-metil-pirazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



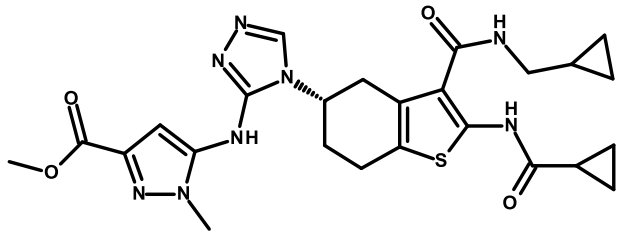
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-etil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



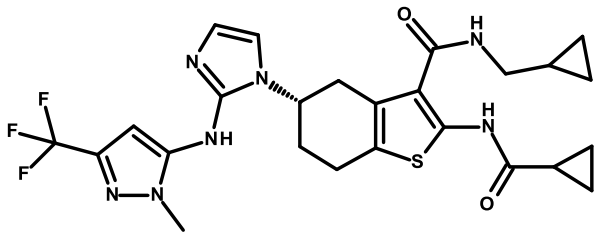
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



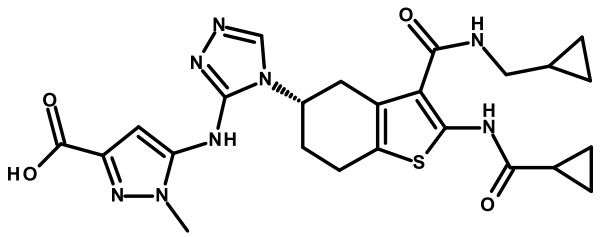
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(1,4-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



5-[[4-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]-1,2,4-triazol-3-il]amino]-1-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo



(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[2-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]imidazol-1-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida



Ácido 5-[[4-[(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]-1,2,4-triazol-3-il]amino]-1-metil-pirazol–3-carboxílico;
Sus enantiómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con una forma de realización, los compuestos de la invención se seleccionan de:

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3S*)-1,1-dioxotiolan-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [*o R];

(5S)-2-ciclopropanoamido-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-({3-[imino(metil)oxo-lambda6-sulfanil]-2-metilfenil}amino)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[2-metil-3-[(S)-metilsulfonimidoil]anilino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[2-metil-3-[(R)-metilsulfonimidoil]anilino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-{3-[(1-acetil-3-metilpirrolidin-3-il)amino]-4H-1,2,4-triazol-4-il}-2-ciclopropanoamido-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[(3S*)-1-acetil-3-metil-pirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-

(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o R];

(5S)-2-ciclopropanoamido-N-(ciclopropilmetil)-5-(3-{[(3S)-1-(6-metilpiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino}-4H-1,2,4-triazol-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3S)-1-pirazin-2-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(4-metil-1-metilsulfonil-pirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-ciclopropanoamido-N-(ciclopropilmetil)-5-{3-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)amino]-4H-1,2,4-triazol-4-il}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3S)-1-(6-fluoropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida; [Ex 246]

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3S)-1-pirimidin-2-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

5-amino-1-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-5-il]imidazol-4-carboxilato de 2-metoxietilo;

5-amino-1-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-5-il]imidazol-4-carboxilato de 2-morfolin-4-iletilo;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(3-metilsulfanilanilino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(3-metilsulfonilanilino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(3-metilsulfinilanilino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[3-(metilsulfonimidoil)anilino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[3-[(S)-metilsulfonimidoil]anilino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[3-[(R)-metilsulfonimidoil]anilino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(6-metilsulfinil-2-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(espiro[2,2]pentano-2-

carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(6-metilsulfonil-2-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S*)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(8-metoxi-4-oxo-5,10-dihidroimidazo[4,5-c][1,5]benzodiazepin-1-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(8-metoxi-5-metil-4-oxo-10H-imidazo[4,5-c][1,5]benzodiazepin-1-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[5-amino-4-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-carbonil]imidazol-1-il]-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R*,2R*)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o 1S,2S];

(5S)-5-[5-amino-4-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil]imidazol-1-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[5-amino-4-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-carbonil]imidazol-1-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

1-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenz otiofen-5-il]-5-[(2,5-dimetil-4-nitro-pirazol-3-il)amino]imidazol-4-carboxilato de etilo;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(2-metil-3-metilsulfinil-anilino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(2-metil-3-metilsulfonil-anilino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-metil-5-oxazol-2-il-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[(3S)-1-acetilpirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3S)-1-metilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida ;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3R)-1-metilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-metilciclohexil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-oxopirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3R*)-5-oxopirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (*o S);

5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-oxo-4-piperidil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[(1-acetil-2-metil-pirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-metil-1-metilsulfonil-pirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[3-(6-metil-3-piridil)ciclobutil]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[3-(6-metil-3-piridil)ciclobutil]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamidamida;

(5S)-2-[[(1R*)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o S];

(5S)-2-[[(1R*)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (* o S);

(5S)-2-[[(1R*)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o S];

(5S)-2-[[(1S*)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o R];

(5S)-2-[(2,2-difluorociclopropanocarbonil)amino]-N-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-[[(1S*)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o R];

(5S)-5-[3-[[(3S*)-1-benzoil-4,4-difluoro-pirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o R];

(5S)-5-[3-[(1-acetil-4-piperidil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida ;

(3S)-3-[[4-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]-1,2,4-triazol-3-il]amino]pirrolidin-1-carboxilato de metilo;

(3S)-3-[[4-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]-1,2,4-triazol-3-il]amino]-N-etil-pirrolidin-1-carboxamida;

(5S)-2-ciclopropanoamido-N-(ciclopropilmetil)-5-(3-{[2-(pirimidin-2-il)-2-azaspiro[4,4]nonan-7-il]amino}-4H-1,2,4-triazol-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometoxi)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-[cloro(difluoro)metoxi]-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometoxi)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-[cloro(difluoro)metoxi]-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-ciclopropanoamido-N-(ciclopropilmetil)-5-(3-{[1-metil-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino}-4H-1,2,4-triazol-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-metoxi-3-metil-pirazin-2-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(5-metiltiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[(5-ciano-2-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[(6-ciano-2-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(1-metil-2-oxo-4-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[(6-cloro-2-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3-metilpiridazin-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[(5-cloro-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2R)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3-metilisotiazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3-metilisoxazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-etoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2R*)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o S];

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

5-amino-1-[(5S*)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]imidazol-4-carboxilato de etilo (* o R);

N-[(5S*)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida (* o R);

N-[(5S*)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[(2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida (* o R);

(1R,2S)-N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2-fluoro-ciclopropanocarboxamida;

(1R,2S)-N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2-fluoro-ciclopropanocarboxamida;

(1S*)-N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2,2-difluoro-ciclopropanocarboxamida [* o R];

(1S*)-N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[cis-(3-

fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2,2-difluoro-ciclopropanocarboxamida [* o R];

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[trans-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

(1R,2S)-N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2-fluorociclopropano-1-carboxamida;

(1R,2S)-N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2-fluorociclopropano-1-carboxamida;

(1R*)-N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[trans-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-

benzotiofen-2-il]-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida (* o S);

(1R*)-N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[trans-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida (* o S);

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3-metil-1,2-tiazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[trans-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[3-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

(1R,2S)-N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2-fluorociclopropano-1-carboxamida;

(1R,2S)-N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2-fluorociclopropano-1-carboxamida;

(1R,2S)-N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2-fluorociclopropano-1-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

(1R,2S)-N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[trans-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2-fluorociclopropano-1-carboxamida;

(1R,2S)-N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[trans-(3-

fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2-fluorociclopropano-1-carboxamida;

(1R*)-N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[3-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida (* o S)

N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[(2,2-difluorociclopropanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R*)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (* o S);

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-

(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[cis-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1RS,2RS)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1RS,2RS)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]oxetano-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(3,3-difluoropropanoilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclobutanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(2-metilpropanoilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1RS,2RS)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[(2,2-difluorociclopropanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R*)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-

(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (* o S);

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1RS,2SR)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida ;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[(2-metilciclopropanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R*,2R*)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (* o S);

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R*,2S*)-

2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (*1R,2S o 1S,2R);

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R*)-2,2-dimetilciclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (* o S);

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-N-[(2R*)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (* o S);

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[cis-(3-fluorociclobutil)metil]-2-

[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-

metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(espiro[2,2]pentan-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(2R)-espiro[2,2]pentan-2-il]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(2S)-espiro[2,2]pentan-2-il]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(3,3-difluorociclobutil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(cis-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-N-[[(1RS,2RS)-2-metilciclopropil]metil]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (cis);

(5S)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-N-[[(1RS,2SR)-2-metilciclopropil]metil]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (trans);

5S)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[(2R)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

5S)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-N-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil]-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil]-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(trans-3-fluorociclobutil)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-(trideuteriometil)pirazol-3-

il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(Difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(Difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(3,3-Difluorociclobutil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[(3,3-Difluorociclobutil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[(2,2-Difluorociclopropil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[[(1S)-2,2-Difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(Difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-N-spiro[2,2]pentan-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(Difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(Difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-N-[(2S)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-N-[(2R)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(Ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-

espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo;

(5S)-5-[3-[(5-Ciano-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(Difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(4RS,5RS)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4-metil-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(4R*,5R*)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4-metil-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[6-(difluorometil)-3-piridil]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(6-fluoro-2-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(ciclopropoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-metoxi-4-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[(6-cloro-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[(2-cloro-4-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(6-metoxi-2-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-fluoro-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3-metiltriazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-

2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(3,3-difluorociclobutil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[cis-(3-fluorociclobutil)metil]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(espiro[2,2]pentan-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclobutilmetil)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(cis-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(3-metilciclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(3,3-difluorociclobutil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[(2,2-difluorociclobutil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-spiro[2,2]pentan-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[(2-metilciclopropil)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1RS,2RS)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2R*)-

espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (* o S);

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[(2-fluorociclobutil)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-N-[(2R*)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o S];

(5S)-N-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-5-[3-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-5-[3-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[(2R)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[(2S)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[[(1R*)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o S];

(5S)-N-(ciclobutilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida ;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[cis-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[cis-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-

il]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[(2R)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[(2S)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

(5S)-N-[[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-[(2,2-difluorociclopropanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-ciclopropanoamido-5-(3-{[3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]amino}-4H-1,2,4-triazol-4-il)-N-{spiro[2,2]pentan-1-il}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[(2S)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[(2R)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-

4-il]-N-[(3-fluorociclobutil)metil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-[[(1R*)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (* o S);

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S*)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (* o R);

(3R*)-6-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-3-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3,4-dihidro-2H-tieno[2,3-b]piran-5-carboxamida (* o S);

sus enantiómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con una forma de realización, los compuestos de la invención se seleccionan de:

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

5-amino-1-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]imidazol-4-carboxilato de etilo;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-isopropil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-etil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-etoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-

(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

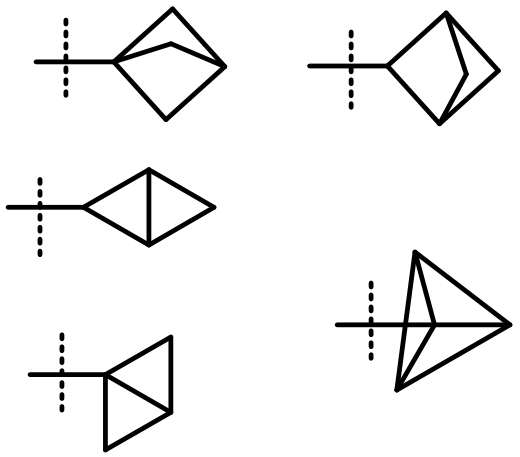
(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2R*)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (* o S)

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2R*)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (* o S)

sus enantiómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos que constituyen los compuestos de acuerdo con la invención y están destinados a aplicarse uniformemente a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que se establezca explícitamente una definición más amplia.
El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, y con preferencia flúor.
El término "anillo heterocíclico" se refiere a un anillo saturado, que contiene al menos un heteroátomo, tal como oxígeno, azufre y nitrógeno; e incluye un anillo heteoaromático o aromático fusionado con el heterociclo.

El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático, saturado, lineal o ramificado.
El término "cicloalquilo" se refiere a grupos monovalentes derivados de un hidrocarburo cíclico saturado e incluye cicloalquilo de anillo fusionado y un anillo heteroaromático, heterocíclico o aromático fusionado con el carbociclo.
El término "cicloalquilo de anillo fusionado" se refiere a un cicloalquilo con dos o más anillos en el que los anillos tienen al menos un enlace y dos átomos en común. Los ejemplos de cicloalquilo de anillo fusionado incluyen



El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo, en el que al menos un átomo de carbono ha sido reemplazado con un heteroátomo, tal como oxígeno, azufre y nitrógeno.
El término "heterociclo" se refiere a una estructura anular que tiene átomos de al menos dos elementos diferentes como miembros de su anillo, por lo que algunos o todos los átomos en las moléculas se unen en anillos que contienen al menos un átomo de un elemento diferente de carbono, por

ejemplo, oxígeno, azufre y nitrógeno; e incluye un anillo heteoaromático o aromático fusionado con el heterociclo.

El término "alquileno" se refiere a un radical alifático saturado bivalente derivado de un hidrocarburo alifático insaturado.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un átomo de halógeno.

El término "alquenilo" se refiere a grupos monovalentes derivados de una cadena de carbono lineal o ramificada parcialmente insaturada, tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, etc.

El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos monovalentes derivados de un hidrocarburo monocíclico parcialmente insaturado, tal como ciclobutenilo.

El término "heteroalquenilo" se refiere a grupos monovalentes derivados de una cadena de carbono lineal o ramificada parcialmente insaturada que contiene al menos un heteroátomo tal como oxígeno, azufre y nitrógeno.

El término "heterocicloalquenilo" se refiere a grupos monovalentes derivados de un hidrocarburo monocíclico parcialmente insaturado que contiene al menos un heteroátomo tal como oxígeno, azufre y nitrógeno.

El término "alquinilo" se refiere a una cadena de carbono lineal o ramificada insaturada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, tal como etinilo, propinilo y butinilo.

El término "heteroalquinilo" se refiere a una cadena de carbono lineal o ramificada insaturada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que contiene al menos un heteroátomo tal como oxígeno, azufre y nitrógeno.

El término "arilo" se refiere a grupos aromáticos carbocíclicos monovalentes derivados de un anillo aromático único o múltiples anillos aromáticos condensados; por ejemplo, fenilo, naftilo.
El término "heteroarilo" se refiere a grupos aromáticos monovalentes que contienen al menos 5 átomos derivados de un anillo único o múltiples anillos condensados que contienen al menos un heteroátomo, tal como oxígeno, azufre y nitrógeno.
El término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-R 'en donde R' es alquilo como se define anteriormente
El término "alquilamino" se refiere al grupo -NH-alquilo, donde alquilo es como se definió anteriormente. El término "cicloalquil-amino" se refiere al grupo -NH-cicloalquilo, en donde cicloalquilo es como se definió anteriormente.

El término "heterociclo-amino" se refiere a un heterociclo como se definió anteriormente en el que uno o más átomos de carbono están unidos a -NH-, por lo que se refiere al grupo -NH-heterociclo.

El término "arilo-amino" se refiere a un arilo como se definió anteriormente en el que uno o más átomos de carbono están unidos a -NH-, por lo que se refiere al grupo -NH-arilo.

El término "heteroarilo-amino", se refiere a un heteroarilo como se definió anteriormente en el que uno o más átomos de carbono están unidos a -NH-, por lo que se refiere al grupo -NH-heteroarilo.

El término "heteroalquil-amino" se refiere al grupo -NH-heteroalquilo, en el que heteroalquilo es como se definió anteriormente.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" de acuerdo con la invención abarca sales de los compuestos de fórmula (I) a (XXXVI) con un ácido o base farmacéuticamente aceptable, en particular una sal de adición de ácido. La forma de sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula (I) a (XXXVI) que se presenta en su forma libre como una base se puede obtener mediante el tratamiento de la base libre con un ácido apropiado tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, un ácido halohídrico. tal como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido ciclamico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido pamoico y similares.
La invención también se refiere a todas las formas estereoisoméricas tales como las formas enantioméricas y diastereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I) a (XXXVI) o mezclas de los mismos (que incluyen todas las mezclas posibles de estereoisómeros tales como racematos). Con respecto a la presente invención, la referencia a un compuesto o compuestos se considera que abarca ese compuesto en cada una de sus posibles formas isoméricas y

mezclas de las mismas, a menos que se haga referencia específicamente a la forma isomérica particular.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) a (XXXVI) también pueden existir en formas tautoméricas. Dichas formas, aunque no se indican explícitamente en la fórmula anterior, se deben incluir dentro del alcance de la presente invención.

Se debe entender que cada átomo individual presente en la fórmula (I) a (XXXVI), o en las fórmulas representadas en la presente, en efecto puede estar presente en forma de cualquiera de sus isótopos naturales, se prefiere el isótopo más abundante. En consecuencia, a modo de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (I) a (XXXVI), o en las fórmulas representadas en la presente, puede estar presente como un átomo de 1H, 2H (deuterio) o 3H (tritio), con preferencia 1H. De manera similar, a modo de ejemplo, cada átomo de carbono individual presente en la fórmula (I) a (XXXVI), o en las fórmulas representadas en la presente, puede estar presente como un átomo de 12C, 13C o 14C, con preferencia 12C.

La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de fórmula (I) a (XXXVI) anteriores. Tales solvatos se pueden formar con solventes orgánicos comunes o agua.

La presente invención también incluye dentro de su alcance co-cristales de los compuestos de fórmula (I) a (XXXVI) anteriores. El término técnico "co-cristal" se utiliza para describir la situación en la que los componentes moleculares neutros están presentes dentro de un compuesto cristalino en una relación estequiométrica definida. La preparación de co-cristales farmacéuticos permite que se realicen modificaciones a la forma cristalina de un

ingrediente farmacéutico activo, que a su vez puede alterar sus propiedades fisicoquímicas sin comprometer su actividad biológica deseada (ver *Pharmaceutical Salts y Co-crystlas*, ed. J. Wouters & L. Quere, RSC Publishing, 2012).

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden existir en diferentes formas polimórficas. Aunque no se indica explícitamente en la fórmula anterior, se considera que dichas formas se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

La presente invención también incluye dentro de su alcance profármaco de los compuestos de fórmula (I) a (XXXVI) anteriores. El término "profármaco" significa un compuesto metabolizado in vivo a un compuesto de la invención o su sal. Un profármaco se puede identificar mediante la administración del profármaco a un mamífero, tal como una rata, ratón, mono o ser humano, e identificación del compuesto o su sal, por ejemplo, en sangre u orina.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad detectable de un compuesto de fórmula (I) a (XXXVI) o una sal, solvato o co-cristal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) a (XXXVI) una sal, solvato o co-cristal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como medicamento, en particular para usar en un método para el tratamiento o prevención de trastornos causados por la IgE, que incluyen alergia, hipersensibilidad tipo 1, inflamación sinusal familiar, urticaria o afecciones relacionadas, tales como la constricción de las vías aéreas en el asma, inflamación local en el eccema, aumento de la

secreción de moco en la rinitis alérgica, aumento de la permeabilidad vascular, granulomatosis eosinofílica con poliangitis (también conocida como "síndrome de Churg Strauss"), enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, o linfoma cutáneo de células T.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de alergia, hipersensibilidad de tipo 1, inflamación sinusal familiar, urticaria o afecciones relacionadas, que comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) a (XXXVI) en una cantidad terapéuticamente efectiva.

Los siguientes ejemplos ilustran cómo se pueden sintetizar los compuestos cubiertos por la fórmula (I) a (XXXVI). Se proporcionan solo con fines ilustrativos y no pretenden, ni se debe interpretar, que limitan la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden realizar variaciones y modificaciones rutinarias de los siguientes ejemplos sin exceder el espíritu o alcance de la invención.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran cómo se pueden sintetizar los compuestos cubiertos por la fórmula I. Se proporcionan solo con fines ilustrativos y no pretenden, ni se debe interpretar, que limitan la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden realizarse variaciones y modificaciones rutinarias de los siguientes ejemplos sin exceder el espíritu o alcance de la invención.

EJEMPLOS

Abreviaturas

DCM: Diclorometano

MTBE: *ter*-Butilmetil éter

Et_2O: Dietil éter

F: Tetrahidrofurano

EtOAc: Acetato de etilo

MeCN: Acetonitrilo

MeOH: Metanol

h: Hora

b s.: Singlete ancho

r.t.: Temperatura ambiente

M: Masa

Salmuera: Solución saturada de cloruro de sodio

HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento

LCMS: Cromatografía líquida y espectrometría de masas

ES+: Ionización positiva por electropulverización

DIPEA: *N,N*-di-iso-propiletilamina

RT: Tiempo de retención

DMF: *N,N'*-dimetilformamida

NaOH: Hidróxido de sodio

COMU: Hexafluorofosfato de (1-Ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio

*m*CPBA: Ácido 3-cloroperbenzoico

DMAP: 4-Dimetilaminopiridina

NMP: N-Metil-2-pirrolidone

CV: Volumen de columna

TFA: Ácido trifluoroacético

DMSO: Dimetil sulfóxido

EDCI: clorhidrato de *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida

TBTU: Tetrafluoroborato de *O*-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio

CDI: 1,1'-Carbonildiimidazol

EtOH: Etanol

Condiciones analíticas

Todas las RMN se obtuvieron a 250 MHz, 300 MHz, 400 MHz o 500 MHz.

Todas las reacciones que involucran reactivos sensibles al aire o humedad se realizaron bajo una atmósfera de nitrógeno usando solventes secos y artículos de vidrio.

Todos los datos de LCMS compuestos se determinaron utilizando los siguientes métodos.

Métodos de LCMS

Método 1: 6120B pH10 largo (Slough)

Columna X-Bridge C18 Waters 2,1 x 20 mm, 2,5 µM

Fase móvil A: formiato de amonio 10 mM en agua + 0,1% de solución de amoníaco

Fase móvil B: Acetonitrilo + 5% de agua + 0,1% de solución de amoníaco

Programa del gradiente: Caudal de flujo 1 ml/min

Tiempo	A%	B%
0,00	96,00	4,00
4,00	5,00	95,00
5,00	5,00	95,00
5,10	96,00	4,00

Método 2: 6140 registro pH3 (Slough)

Columna X-Bridge C18 Waters 2,1 x 20 mm, 2,5 µM

Fase móvil A: formiato de amonio 10 mM en agua + 0,1% de ácido fórmico
Fase móvil B: Acetonitrilo + 5% de agua + 0,1% de ácido fórmico
Programa del gradiente: Caudal de flujo Bomba 1: 1 ml/min, Caudal de flujo Bomba 2: 0,5 ml/min

Bomba 1:			Bomba 2:		
Tiempo	A%	B%	Tiempo	A%	B%
0,00	95,00	5,00	0,10	5,00	95,00
4,00	5,00	95,00	1,00	5,00	95,00
5,00	5,00 9	5,00	1,10	95,00	5,00
5,10	95,00	5,00			

Método 3: 6140 registro pH10 (Slough)
Columna X-Bridge C18 Waters 2,1 x 20 mm, 2,5 µM
Fase móvil A: formiato de amonio 10 mM en agua + 0,1% de solución de amoníaco
Fase móvil B: Acetonitrilo + 5% de agua + 0,1% de solución de amoníaco
Programa del gradiente: Caudal de flujo Bomba 1: 1 ml/min, Caudal de flujo Bomba 2: 0,5 ml/min

Bomba 1:			Bomba 2:		
Tiempo	A%	B%	Tiempo	A%	B%
0,00	95,10	4,90	0,10	5,00	95,00
4,00	5,00	95,00	1,00	5,00	95,00
5,00	5,00	95,00	1,10	95,00	5,00
5,10	95,10	4,90			

Método 4: L102 pH10 corto 3 min (Sistema bruto 1?) (Slough)
Columna X-Bridge C18 Waters 2,1 x 20 mm, 2,5 µM

Fase móvil A: formiato de amonio 10 mM en agua + 0,1% de solución de amoníaco
Fase móvil B: Acetonitrilo + 5% de agua + 0,1% de solución de amoníaco
Programa del gradiente: Caudal de flujo 1ml/min

Tiempo	A%	B%
0,00	94,00	6,00
1,50	5,00	95,00
2,25	5,00	95,00
2,50	94,00	6,00

Método 5: MS17 7 Min HiRes Evotec Shimadzu (Evotec) MET/CR/1416

Fase móvil A: 0,1% de ácido fórmico en agua
Fase móvil B: 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo
Columna Waters Atlantis dC18, Parte número 186001295, 2,1 mm x 100 mm, 3 µm
Caudal de flujo: 0,6 ml/min
Temperatura de columna: 40 °C
Volumen de inyección: 3 µL

Gradiente:	Tiempo (minutos):	%A	%B
	0,00	95	5
	5,00	0	100
	5,40	0	100
	5,42	95	5
	7,00	95	5

UV 215 nM, PDA spectrum 210 – 420 nm, paso: 1 nm
MSD Barrido positivo 100-1000

Método 6: MS17 METCR1673 Genérico 2 min (Evotec)

Fase móvil A: 0,1% de ácido fórmico en agua

Fase móvil B: 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo
Columna Supelco Ascentis Express, Parte número: 53802-U, 2,1 mm x 30 mm, 2,7 µm
Caudal de flujo: 1 ml/min
Temperatura de columna: 40 °C
Volumen de inyección: 3 µL

Gradiente:	Tiempo (minutos):	%A	%B
	0	95	5
	1,5	0	100
	1,6	0	100
	1,61	95	5

UV 215 nM, PDA spectrum 210 – 420 nm, paso: 1 nm
MSD Barrido positivo 100-1000

Método 7: pH10 6120B corto (Slough)

Columna X-Bridge C18 Waters 2,1 x 20 mm, 2,5 µM
Fase móvil A: formiato de amonio 10 mM en agua + 0,1% de solución de amoníaco
Fase móvil B: Acetonitrilo + 5% de agua + 0,1% de solución de amoníaco
Programa del gradiente: Caudal de flujo 1ml/min

Tiempo	A%	B%
0,00	96,00	4,00
1,50	5,00	95,00
2,25	5,00	95,00
2,50 9	6,00	4,00

Método 8: Braine ácido QDA (Braine)

Se utiliza un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple QDA Waters para el análisis LC-MS.

Este espectrómetro está equipado con una fuente de ESI y un detector de matriz de dyodos de serie UPLC Acquity Hclass (210 a 400 nm).

Los datos se adquieren en un barrido completo de MS desde *m/z* 50 a 1000 en modo positivo con una solución ácida.

La separación de fase inversa se lleva a cabo en 45 °C en una columna Waters Acquity UPLC HSS T3 de 1,8 µm (2,1 x 50 mm) para la elución ácida.

El*ución por gradiente se realiza con:*

Fase móvil A: Agua

Fase móvil B : MeCN

Fase móvil C: Agua/MeCN/ácido fórmico 0,5%

*Programa d*el *gradiente:*

HPLC caudal de flujo: 0,6 ml/minuto a 0,7 ml/minuto

Volumen de inyección: 1 µL

Flujo completo en MS.

Tiempo (minuto)	A (%)	B (%)	C (%)	Flujo (ml/minuto)
0	90	0	10	0,6
0,3	90	0	10	0,6
3,2	0	90	10	0,6
3,25	0	90	10	0,7
4	0	90	10	0,7
4,1	90	0	10	0,6
5,4	90	0	10	0,6

Método 9: Braine Básico QDA (Braine)

Se utiliza un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple QDA Waters para el análisis LC-MS.

Este espectrómetro está equipado con una fuente ESI y un UPLC Acquity Classic con detector de matriz de dyodos (210 a 400 nm).

Los datos se adquieren en un barrido completo de MS desde *m/z* 50 a 1000 en modo positivo con una solución básica.
La separación de fase inversa se lleva a cabo en 45°C en una columna Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm (2,1 x 50 mm) para la elución básica.
La elución por gradiente se realiza con:
Fase móvil A: H_2O/acetonitrilo/formiato de amonio (95/5/63 mg/L) + 50 µL NH_4OH
Fase móvil B: Acetonitrilo/H_2O/formiato de amonio (95/5/63 mg/L) + 50 µL NH_4OH
Programa del gradiente:
HPLC caudal de flujo: 0,4 ml/minuto a 0,5 ml/minuto
Volumen de inyección: 1 µL
Flujo completo en MS.

Tiempo (minuto)	A (%)	B (%)	Flujo (ml/minuto)
0	99	1	0,4
0,3	99	1	0,4
3,2	0	100	0,4
3,25	0	100	0,5
4	0	100	0,5
4,1	99	1	0,4
4,8	90	1	0,4

Método 10: MSQ1 MET-uPLC-AB-101 7 min pH bajo (Evotec)
Fase móvil A: 0,1% de ácido fórmico en agua
Fase móvil B: 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo
Columna Phenomenex, Kinetex-XB C18, 2,1 mm x 100 mm, 1,7 µm
Caudal de flujo: 0,6 ml/min
Temperatura de columna: 40 °C
Volumen de inyección: 1 µL

Gradiente:	Tiempo (minutos):	%A	%B
	0,00	95	5

5,30	0	100
5,80	0	100
5,82	95	5
7,00	95	5

UV 215 nM, PDA spectrum 200 – 400 nm, paso: 1 mm
MSD barrido positivo 150-850

Método 11: MS17 METCR1410 Generic 2 min (Evotec)

Fase móvil A: 0,1% de ácido fórmico en agua
Fase móvil B: 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo
Columna Kinetex Core-Shell C18 50 x 2,1 mm, 5 µm protegida pro una columna 'Security Guard' Phenomenex.
Caudal de flujo: 1,2 ml/min
Temperatura de columna: 40 °C
Volumen de inyección: 3 µL

Gradiente: Tiempo (minutos):	%A	%B
0,00	95	5
1,20	0	100
1,30	0	100
1,31	95	5

UV 215 nM, PDA spectrum 210 – 420 nm, paso: 1 mm
MSD barrido positivo 100-1000

Método 12: Agilent 6120 3 min pH3 (máquina Evotec Insourcing lab-UCB)

Columna: Waters X-Bridge, C18, 2,1 x 20 mm, partículas de sílice de 2,5 mm
Caudal de flujo: 1,0 ml/min
Fase móvil A: formiato de amonio 10 mM + 0,1% de ácido fórmico
Fase móvil B: Acetonitrilo + 5% de agua + 0,1% de ácido fórmico

Temperatura de columna: 40°C
Volumen de inyección: 1 – 5 µL
Detección UV: 230 a 400 nm y 215 nm
Detección espect. de masa: espectrómetro de masas Agilent 6120 (ES) m/z 120 a 800
Gradiente: 5% ao 95% B durante 1,5 minutos, retención 95% B durante 0,5 minuto, re-equilibrar a 5% B

Método 13: Braine básico QDA largo

Se utiliza un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple QDA Waters para el análisis LC-MS.

Este espectrómetro está equipado con una fuente ESI y un UPLC Acquity Classic con detector de matriz de dyodos (210 a 400 nm.)
Los datos se adquieren en un barrido completo de MS desde m/z 70 a 800 en modo positivo/negativo con una solución ácida
La separación de fase inversa se lleva a cabo en 45 °C en una columna Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm (2,1x100 mm) para la elución básica
La elución por gradiente se realiza con
H2O/ACN/Formiato de amonio (95/5/63mg/L) + 100 µl/L NH4OH (solvente A)
ACN/H2O/Formiato de amonio (95/5/63mg/L) + 100 µl/L NH4OH (solvente B)
HPLC caudal de flujo: 0,4 ml/min a 0,5 ml/min,
volumen de inyección: 1 µl
Flujo completo en MS.

Tiempo (min)	A (%)	B (%)	Flujo (ml/min)

0	99	1	0,4
0,8	99	1	0,4
5,30	0	100	0,4
5,35	0	100	0,5
7,30	0	100	0,5
7,35	99	1	0,4
9	90	1	0,4

Método 14: METCR 1704 (MSQ2 1 min IPC - Evotec)

Columna: Waters UPLC CSH C18, 2,1 x 100 mm, partículas de sílice de 1,7 mm

Caudal de flujo: 0,9 ml/min

Fase móvil A: Agua + 0,1% de ácido fórmico

Fase móvil B: Acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico

Temperatura de columna: 40 °C

Volumen de inyección: 2 µL

Detección UV: 200 a 400 nm y 215 nm

Detección espect. de masa: m/z 150 a 850

Gradiente: 5% a 100% B durante 1,1 minutos, retención 100% B durante 0,25 minutos, reequilibrar a 5% B

Método 15: (Slough sistema bruto pH10 corto)

Gradiente:	Tiempo	A%	B%
	0,00	95,00	5,00
	1,50	5,00	95,00
	2,25	5,00	95,00
	2,50	95,00	5,00

Flujo: 1 ml/min

Solvente A: formiato de amonio 10 mM en agua + 0,1% de solución de amoníaco

Solvente B:	Acetonitrilo + 5% de agua + 0,1% de solución de amoníaco
Columna:	XBridge C18, 2,1 x 20 mm, 2,5 µm

Método 16: Agilent 6120 6 min pH10 (máquina Evotec Insourcing lab-UCB)

Columna: Waters X-Bridge, C18, 2,1 x 20 mm, partículas de sílice de 2,5 µm

Caudal de flujo: 1,0 ml/min

Fase móvil A: formiato de amonio 10 mM + 0,1% de solución de amoníaco

Fase móvil B: Acetonitrilo + 5% de agua + 0,1% de solución de amoníaco

Temperatura de columna: 40 °C

Volumen de inyección: 1 – 5 µL

Detección UV: 230 a 400 nm y 215 nm

Detección espect. de masa: espectrómetro de masas Agilent 6120 (ES) m/z 120 a 800

Gradiente: 5% a 95% B durante 4 minutos, retención 95% B durante 1 minuto, reequilibrar a 5% B

Método 17: Agilent 6120 3 min pH10 (máquina Evotec Insourcing lab-UCB)

Columna: Waters X-Bridge, C18, 2,1 x 20 mm, partículas de sílice de 2,5 µm

Caudal de flujo: 1,0 ml/min

Fase móvil A: formiato de amonio 10 mM + 0,1% de solución de amoníaco

Fase móvil B: Acetonitrilo + 5% de agua + 0,1% de solución de amoníaco

Temperatura de columna: 40°C

Volumen de inyección: 1 – 5 µL
Detección UV: 230 a 400 nm y 215 nm
Detección espect. de masa: espectrómetro de masas Agilent 6120 (ES) m/z 120 a 800
Gradiente: 5% a 95% B durante 1,5 minutos, retención 95% B durante 0,5 minuto, reequilibrar a 5% B

Método 18: MS10 METCR0990 High pH 2,5 min (Evotec)
Fase móvil A: 2 mM Bicarbonato de amonio pH10
Fase móvil B: Acetonitrilo
Columna Phenomenex Gemini-NX C18 2,0 mm x 50 mm, 3 µm
Caudal de flujo: 1,0 ml/min
Temperatura de columna: 40 °C
Volumen de inyección: 3 µL

Gradiente:

Tiempo (minutos):	%A	%B
0,00	99	1
1,80	0	100
2,10	0	100
2,30	99	1
3,50	99	1

UV 215 nM, PDA spectrum 210 – 420 nm, paso: 1 mm
MSD barrido positivo 150-850

Método 19: SFC1AB (Evotec aquiral SFC_1)
Columna: Synergi 4u Polar RP, 4,6 x 250mm
Fase móvil: 15% Etanol: 85% CO2
Caudal de flujo: 4 ml/min
Tiempo de corrida: 15 min

Método 20: Braine TOFA

Columna: a Acquity UPLC HSS T3 C18 columna (1,7µm, 2,1 x 100 mm)
Caudal de flujo: 0,4 ml/min a 0,5 ml/min
Solvente A: Agua
Solvente B: Acetonitrilo
Solvente C: Ácido fórmico 5ml /L en acetonitrilo/agua 50/50 (PH~3)
Temperatura de columna: 45°C
Volumen de inyección: 0,3 µl
Flujo completo en MS.

Tiempo (min)	%A	%B	%C	Flujo (ml/min)
0	88	2	10	0,4
0,5	88	2	10	0,4
5	2,5	90	7,5	0,4
5,1	2,5	90	7,5	0,5
7,30	2,5	90	7,5	0,5
7,5	88	2	10	0,4
10	88	2	10	0,4

Detección UV: 210 a 400 nm
Detección espect. de masa: LCT Waters Tiempo de vuelo espectrómetro de masas m/z 50 a 950 en modo positivo

Método 21: Braine ácido QDA largo

Se utiliza un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple QDA Waters para el análisis LC-MS.
Este espectrómetro está equipado con una fuente ESI y un UPLC Acquity Hclass con detector de matriz de dyodos (210 a 400 nm.)
Los datos se adquieren en un barrido completo de MS desde m/z 50 a 1000 en modo positivo con una solución ácida

La separación de fase inversa se lleva a cabo en 45 °C en una columna Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µm (2,1x100 mm) para la elución ácida
Elución por gradiente se realiza con
Agua/ácido fórmico (solvente A)
Acetonitrilo/ácido fórmico (solvente B)
HPLC caudal de flujo: 0,4 ml/min a 0,5 ml/min,
volumen de inyección: 1 µl
Flujo completo en MS.

Tiempo (min)	A (%)	B (%)	Flujo (ml/min)
0	99	1	0,4
0,8	99	1	0,4
5,3	5	95	0,4
5,35	5	95	0,5
8,30	5	95	0,5
8,35	99	1	0,4
10	99	1	0,4

Método 22: SFC1AB (Evotec aquiral SFC_2)
Columna: KR60-5DIOL, 4,6 x 250 mm
Fase móvil: 25% de Metanol: 75%de CO2
Caudal de flujo: 4ml/min
Tiempo de corrida: 8 min

Método 23: Análisis SFCMS quiral (Evotec)
Columna: Chiralpak AD-H 25cm
Fase móvil: 15% IPA: 85% CO2
Caudal de flujo: 4 ml/min
Tiempo de corrida: 20 min

Método 24: pH3 UPLC (Slough)

pH bajo (aproximadamente pH 3):

Columna: Waters Acquity UPLC BEH, C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm

Fase móvil A: formiato de amonio 10 mM en agua + 0,1% de ácido fórmico

Fase móvil B: acetonitrilo + 5% solvente A + 0,1% de ácido fórmico

Gradiente:	Tiempo	A%	B%
	0,00	98,0	2,0
	4,00	5,0	95,0
	5,00	5,0	95,0
	5,10	98,0	2,0

Sistema: Waters Classic Acquity-SQD, Acquity PDAc

Temperatura de columna: 40 °C

Rango de longitud de onda PDA: 210-400 nm

Detección espect. de masa: ESI en un Waters SQD

Caudal de flujo: 0,7 ml/min

Método 25: pH10 UPLC (Slough)

High pH (aproximadamente pH 9,5)

Columna: Waters Acquity UPLC BEH, C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm

Fase móvil A: formiato de amonio 10 mM en agua + 0,1% de solución de amoníaco

Fase móvil B: acetonitrilo + 5% solvente A + 0,1% de solución de amoníaco

Gradiente:	Tiempo	A%	B%
	0,00	98,0	2,0
	4,00	5,0	95,0
	5,00	5,0	95,0
	5,10	98,0	2,0

Sistema: Waters Classic Acquity-SQD, Acquity PDAc
Temperatura de columna: 40 °C
Rango de longitud de onda PDA: 210-400 nm
Detección espect. de masa: ESI en un Waters SQD
Caudal de flujo: 0,7 ml/min

Método 26: (Slough Registro 6140 pH 10, 2018)

Gradiente:	Tiempo	A%	B%
	0,00	95,10	5,00
	4,00	5,00	95,00
	5,00	5,00	95,00
	5,10	95,10	5,00
Flujo:	1ml/min		
Solvente A:	formiato de amonio 10 mM en agua + 0,1% de solución de amoníaco		
Solvente B:	Acetonitrilo + 5% de agua + 0,1% de solución de amoníaco		
Columna:	XBridge C18, 2,1 x 20 mm, 2,5 µm		

Método 27: (Slough Registro 6140 pH 3, 2018)

Gradiente:	Tiempo	A%	B%
	0,00	95,00	5,00
	4,00	5,00	95,00
	5,00	5,00	95,00
	5,10	95,00	5,00
Flujo:	1ml/min		
Solvente A:	formiato de amonio 10 mM en agua + 0,1% de ácido fórmico		
Solvente B:	Acetonitrilo + 5% de agua + 0,1% de ácido fórmico		

	XBridge C18, 2,1 x 20 mm,
Columna:	2,5 µm

Método 28: (Slough bruto, pH 3 largo, 2018)

Gradiente:	Tiempo	A%	B%
	0,00	95,00	5,00
	4,00	5,00	95,00
	5,00	5,00	95,00
	5,10	95,00	5,00
Flujo:	1ml/min		
Solvente A:	formiato de amonio 10 mM en agua + 0,1% de ácido fórmico		
Solvente B:	Acetonitrilo + 5% de agua + 0,1% de ácido fórmico		
	XBridge C18, 2,1 x 20 mm,		
Columna:	2,5 µm		

Método 29: Agilent 6120 6 min pH3

Columna X-Bridge C18 Waters 2,1 x 20 mm, 2,5 µM

Fase móvil A: formiato de amonio 10 mM en agua + ácido fórmico 0,1%

Fase móvil B: Acetonitrilo + agua 5% + ácido fórmico 0,1%

Programa de gradiente: Caudal de flujo 1 ml/min

Tiempo	A%	B%
0,00	95,00	5,00
4,00	5,00	95,00
5,00	5,00	95,00
5,10	95,00	5,00

Método 30: MET/uPLC/AB102

Columna Waters UPLC® CSHTM C18, 2,1 x 100mm, 1,7 µm
Temperatura de columna 40 °C
Fase móvil A: bicarbonato de amonio 2 mM, regulado a pH 10
Fase móvil B: Acetonitrilo
Programa de gradiente Caudal de flujo 0,6 ml/Min

Tiempo	A%	B%
0,00	95,00	5,00
5,30	0	100
5,80	0	100
5,82	95,00	5,00

Método 31: MET/CR/1600

Columna Phenomenex Gemini –NX C18, Part No. 00D-4453-B0, 2,0 x100mm, 3 µm
Temperatura de columna 40 °C
Fase móvil A: bicarbonato de amonio 2 mM, regulado a pH 10
Fase móvil B: Acetonitrilo
Programa de gradiente Caudal de flujo 0,5 ml/Min

Tiempo	A%	B%
0,00	95,00	5,00
5,50	0	100
5,90	0	100
5,92	95,00	5,00
7,00	95,00	5,00

Método 32: MET-uPLC-AB-105

Waters UPLC® BEH™ C18, Parte No. 186002352, 2,1 x 100mm, 1,7µm
Temperatura de columna 40 °C
Fase móvil A: bicarbonato de amonio 2 mM, regulado a pH 10
Fase móvil B: Acetonitrilo
Programa de gradiente Caudal de flujo 0,6 ml/Min

Time	A%	B%
0,00	95,00	5,00
5,30	0	100
5,80	0	100
5,82	95,00	5,00
7,00	95,00	5,00

Método 33: 6140 pH10 Short pH 3

Columna X-Bridge C18 Waters 2,1 x 20 mm, 2,5 µM
Fase móvil A: formiato de amonio 10 mM en agua + solución de amoníaco 0,1%
Fase móvil B: Acetonitrilo + agua 5% + solución de amoníaco 0,1%
Programa de gradiente: Caudal de flujo 1 ml/min

Tiempo	A%	B%
0,00	96,00	4,00
1,50	5,00	95,00
2,25	5,00	95,00
2,50	96,00	4,00

Método 34: Agilent 1260-6120B

columna X-Bridge C18 Waters 2,1 x 20 mm, 2,5 µM

Fase móvil A: formiato de amonio 10 mM en agua + solución de amoníaco 0,1%
Fase móvil B: Acetonitrilo + agua 5% + solución de amoníaco 0,1%
Programa de gradiente: Caudal de flujo 1 ml/min

Time	A%	B%
0,00	95,00	5,00
1,50	5,00	95,00
2,25	5,00	95,00
2,50	95,00	5,00

Métodos analíticos SFC quiral

Método 1: usando las siguientes condiciones a menos que se indique lo contrario en el procedimiento

Columna: ChiralPak IC-3, 150 x 4,6 mm, 3 µm
Fase móvil A: CO_2
Fase móvil B: Metanol + hidróxido de amonio 0,1%
Presión ABPR: 120 bar
Señal de detección: UV 210-600 nm, DAD
Programa de gradiente: Caudal de flujo 3 ml/min

Tiempo	A%	B%
0	97	3
5	60	40
5,1	97	3
6,5	97	3

HPLC Métodos

Método 1: Generic High pH prep método (Standard Método)

Columna: Waters Xbridge C18 Part no,186003930, 30 x 100mm, 10um

Temp de columna: Temperatura ambiente

Fase móvil A: Agua + hidróxido de amonio 0,2%

Fase móvil B: Acetonitrilo + hidróxido de amonio 0,2%

Caudal de flujo: 40 ml/min

Volumen de inyección: 1500 µl

Señal de detección: UV 215, Variable

Gradiente:	Tiempo (minutos):	%A	%B
	0,00	70	30
	0,55	70	30
	11,00	5	95
	13,10	5	95
	13,31	70	30

Método 2: Generic High pH prep método (Early elute método)

Columna: Waters Xbridge C18 Part no,186003930, 30 x 100 mm, 10 um

Temp de columna: Temperatura ambiente

Fase móvil A: Agua + hidróxido de amonio 0,2%

Fase móvil B: Acetonitrilo + hidróxido de amonio 0,2%

Caudal de flujo: 40 ml/min

Volumen de inyección: 1500 µl

Señal de detección: UV 215, Variable

Gradiente:	Tiempo (minutos):	%A	%B
	0,00	90	10
	0,55	90	10
	14,44	5	95
	16,55	5	95
	16,75	90	10

Método 3: Método prep pH bajo genérico (Método estándar)

Columna: Waters Sunfire C18, Parte n.° 186003971, 30 x 100 mm, 10 um

Temp de columna: Temperatura ambiente

Fase móvil A: Agua + ácido fórmico 0,1%

Fase móvil B: Acetonitrilo + ácido fórmico 0,1%

Caudal de flujo: 40 ml/min

Volumen de inyección: 1500 µl

Señal de detección: UV 215, Variable

Gradiente:	Tiempo (minutos):	%A	%B
	0,00	70	30
	0,55	70	30
	11,00	5	95
	13,10	5	95
	13,31	70	30

Método 4: Método prep pH bajo genérico (Método de elución temprano)

Columna: Waters Sunfire C18, Parte n. °186003971, 30 x 100 mm, 10 um

Temp de columna: Temperatura ambiente

Fase móvil A: Agua + ácido fórmico 0,1%

Fase móvil B: Acetonitrilo + ácido fórmico 0,1%

Caudal de flujo: 40 ml/min

Volumen de inyección: 1500 µl

Señal de detección: UV 215, Variable

Gradiente:	Tiempo (minutos):	%A	%B
	0,00	90	10
	0,55	90	10
	14,44	5	95
	16,55	5	95
	16,75	90	10

Método 5: Método estándar UCB pH10 Gilson

Columna: Waters XBridge C18, Parte n.° 186003896, 30 x 150 mm, 10 um

Temp de columna: Temperatura ambiente

Fase móvil A: Agua + 0,1% NH_4OH

Fase móvil B: Acetonitrilo + 0,1% NH_4OH

Caudal de flujo: 40 ml/min

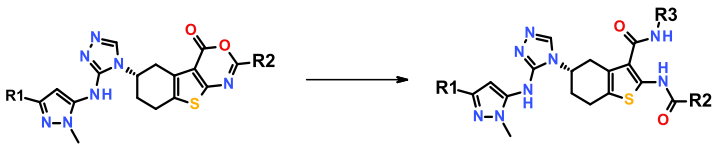
Volumen de inyección: 500 µl

Señal de detección: UV 215, Variable

Gradiente:	Tiempo (minutos):	%A	%B
	0,00	70	30
	1,95	70	30
	12,95	5	95
	15,42	5	95
	15,75	70	30
	16,75	70	30

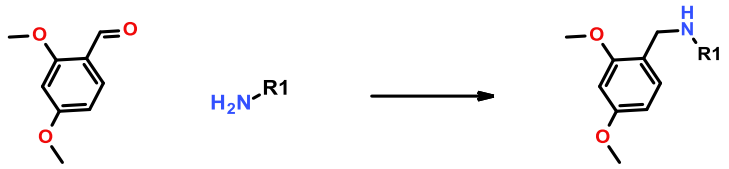
Métodos experimentales generales

Método general 1



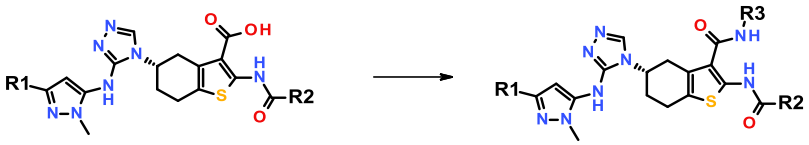
Una mezcla del triciclo y amina (1 - 10 equivalentes) con o sin un exceso de base (trietilamina o DIPEA) se disolvió/suspendió en DMF anhidro o acetonitrilo. La reacción luego se calentó a ~70 °C, 90 °C, o 140 °C durante un período de 15 min a 1 hora en un vial sellado o bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y (1) se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa o (2) se desarrolló y se purificó por HPLC de fase inversa o cromatografía en columna de fase normal a menos que se indique lo contrario.

Método general 2



A una solución de amina (1 equivalente) en DCM se añadió 2,4-dimetoxibenzaldehído (1 equivalente), seguido por STAB (1,5 equivalente). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla luego se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con DCM y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna.

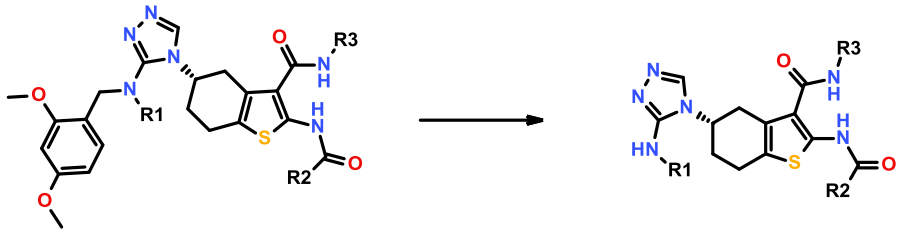
Método general 3



A una solución agitada del ácido (1 equivalente) en DMF anhidro se añadieron DIPEA (5-7 equivalentes), amina relevante (2 - 6 equivalentes), y HATU (1 - 3 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C (a menos que se indique lo contrario) durante un período de 1-7 horas (a menos que se indique lo contrario). Nota: en algunos casos, los reactivos se añadieron en dos o tres porciones durante toda la reacción. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y (1) se purificó

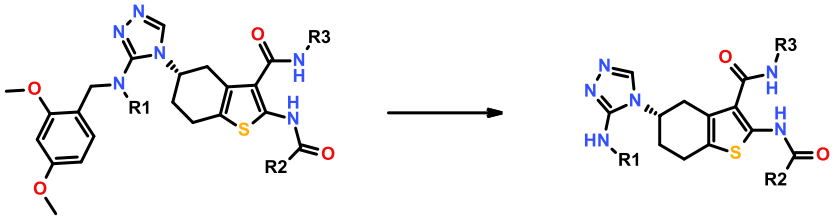
por HPLC de fase inversa o (2) se desarrolló y se purificó por cromatografía en columna.

Método general 4



A una solución agitada de la amina protegida con 2,4-Dimetoxilbencilo (1 equivalente) en dioxano anhidro se añadió HCl 4 M en dioxano (20 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 horas. Después de eliminar el solvente, se usó la mezcla de reacción bruta en la próxima etapa como una sal HCl. Alternativamente, el residuo se disolvió en solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y DCM, la capa orgánica se separó y extrajo con DCM adicional. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. Luego se purificó por cromatografía en columna o HPLC de fase inversa.

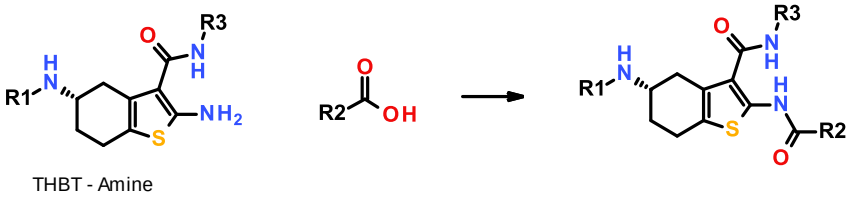
Método general 5



A una solución agitada del amina protegida por 2,4-dimetoxilbencilo (1 equivalente) en DCM anhidro se añadió

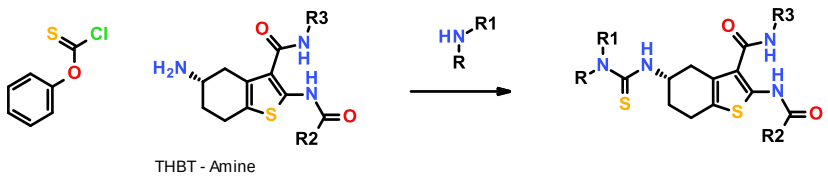
TFA (10 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 horas. Después de eliminar el solvente, se usó la mezcla de reacción bruta en la próxima etapa como una sal de TFA. Alternativamente, el residuo se disolvió en la solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y DCM, la capa orgánica se separó y extrajo con DCM adicional. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. Luego se purificó por cromatografía en columna o HPLC de fase inversa.

Método general 6



A una mezcla de THBT-amina (1 equivalente), ácido (1 equivalente) y piridina (5 equivalentes) en DCM (5 ml), T3P (1-2 equivalentes) se añadió lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a RT y se agitó durante un período de varias horas. La mezcla de reacción se desarrolló y se purificó por HPLC de fase inversa.

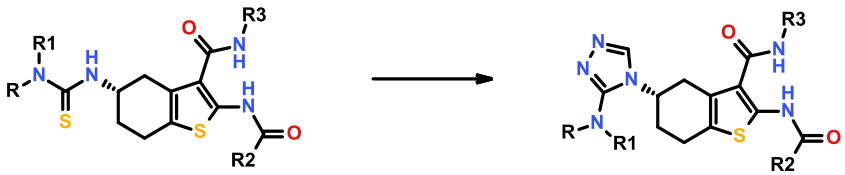
Método general 7



A una solución agitada de clorometanotioato de fenilo (1,1 equivalentes) en DCM, a 0 °C se añadió THBT-amina (1 equivalente) y trietilamina (2-3 equivalentes). La reacción

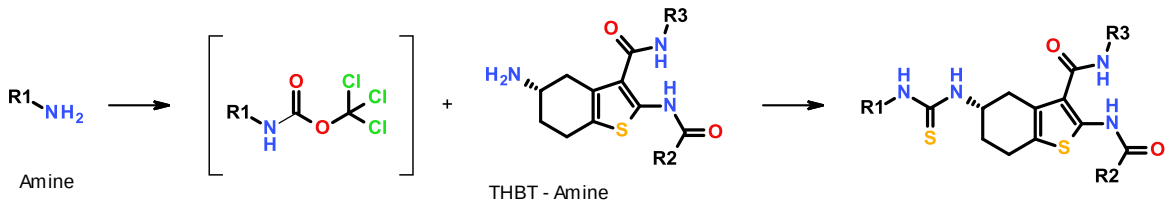
se agitó mientras que se calienta a temperatura ambiente durante 1 hora, la amina relevante (1-2 equivalentes) luego se añadió como una solución en DCM. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que LCMS mostró la finalización de la reacción. La mezcla luego se concentró *al vacío* y el residuo se purificó.

Método general 8



La tiourea (1 equivalente) se disolvió en DMF y se añadió hidrazida fórmica (2-3 equivalentes), seguido por dicloruro de mercurio (2-3 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, luego se añadió trietilamina (3 equivalentes). La mezcla se agitó a 90 °C hasta que la reacción se completó. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se filtró a través de kieselguhr/Celite, se lavó con DCM. El solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se purificó.

Método general 9



Se agitó carbonato de sodio (5 equivalentes) en mezcla de DCM:Agua (2:1, respectivamente) a 0 °C. Se añadió tiofósgeno (1 equivalente), seguido por amina (1

equivalente). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos, luego a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla luego se extrajo usando DCM, se secó sobre sodio o sulfato de magnesio, o se pasó a través de una frita hidrofóbica. El solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se redisolvió en DCM. Se añadió THBT-amina (1,1 equivalentes) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó.

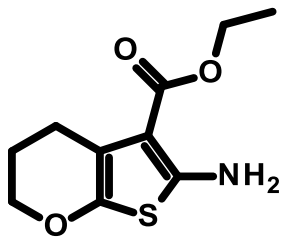
Abreviaturas

sat.	saturado
aq.	acuoso
BOC	ter-Butoxicarbonilo
tBuXPhos Pd G3	Metansulfonato de [(2-Di-ter-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1' bifenil)] paladio(II)
DCE	1,2-Dicloroetano
TEA	Trietilamina
THBT	4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno
T3P	2,4,6-Tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinane-2,4,6-trióxido
EDC	Clorhidrato de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
STAB	Triacetoxiborohidruro de sodio
HATU	3-óxido hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
DPPA	Difenil fosforil azida
PTSA	ácido para toluen sulfónico
DEA	dietilamina
DMA	N,N-dimetilacetamida
TBME	ter-Butilmetil éter (también abreviado como

	MTBE)
hr o hrs	horas
KP-NH	Biotage® SNAP KP-NH, cartucho de cromatografía flash
mCPBA	ácido 3-cloroperoxibenzoico
o/n	durante la noche

Será evidente para el experto en la técnica que se pueden obtener diferentes tiempos de retención (RT) para LCMS si se usan diferentes condiciones analíticas.

INTERMEDIARIO 1

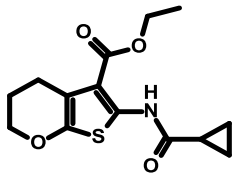


6-amino-3,4-dihidro-2*H*-tieno[2,3-*b*]piran-5-carboxilato de etilo

Al azufre [7704-34-9] (0,36 g, 11,2 mmol) se añadió dihidro-2H-piran-3(4H)-ona [23462-75-1] (1,04 g, 10,4 mmol), EtOH (30 ml), cianoacetato de etilo [105-56-6] (1,2 ml, 11 mmol) y morfolina [110-91-8] (1,4 ml, 16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 15 minutos bajo nitrógeno antes de calentar a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a r.t. y se filtró, se lavó con EtOAc. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 100% de isohexano/EtOAc a 30% de EtOAc/isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,41 g, 60%) como un sólido cristalino marrón pálido. δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 7,00 (s, 2H), 4,13 (q, *J* 7,1 Hz, 2H), 4,09 – 4,03 (m, 2H), 2,56

(t, *J* 6,4 Hz, 2H), 1,94 – 1,79 (m, 2H), 1,23 (t, *J* 7,1 Hz, 3H).

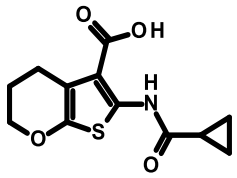
INTERMEDIARIO 2



6-(ciclopropanocarbonilamino)-3,4-dihidro-2H-tieno[2,3-b]piran-5-carboxilato de etilo

Al el *intermediario 1* (1,41 g, 6,20 mmol) disuelto en DCM (45 ml) se añadió DIPEA (3,2 ml, 18 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo [4023-34-1] (0,63 ml, 6,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a r.t. durante ~2 h antes de inactivar con agua (15 ml) y diluir con DCM (25 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de separación de fase y la mezcla se concentró *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (2,16 g, 118%) que se llevó bruto a la siguiente etapa. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 296,1, RT 3,280 minutos, 94,2% de pureza (*Método 1*).

INTERMEDIARIO 3

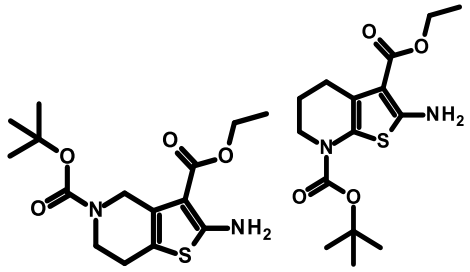


Ácido 6-(Ciclopropanocarbonilamino)-3,4-dihidro-2H-tieno[2,3-b]piran-5-carboxílico

Al el *intermediario 2* (2,16 g, 7,31 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (4 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio [1310-66-3] (483 mg, 11,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C bajo nitrógeno durante 3 h. Se

añadió más monohidrato de hidróxido de litio [1310-66-3] (179 mg, 4,25 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C bajo nitrógeno durante 2 h y se enfrió a r.t. durante la noche. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se dejó a r.t. durante 2 noches. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se lavó con DCM (2 x 50 ml). La fase acuosa se acidificó a ~pH 4 con solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M y el sólido formado se filtró y se lavó con agua para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,28 g, 65%) como un sólido marrón pálido/naranja. δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 13,06 (s, 1H), 11,31 (s, 1H), 4,14 (dd, *J* 5,9, 4,2 Hz, 2H), 2,67 (t, *J* 6,4 Hz, 2H), 2,03 – 1,78 (m, 3H), 0,98 – 0,77 (m, 4H).

INTERMEDIARIO 4 e INTERMEDIARIO 5



El intermediario 4

2-amino-6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-3,5-dicarboxilato de O5-*ter*-butil O3-etilo y

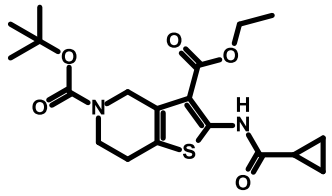
El intermediario 5

2-amino-5,6-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*b*]piridin-3,7-dicarboxilato de O7-*ter*-butil O3-etilo

1-Boc-3-piperidona [98977-36-7] (10,0 g, 48,7 mmol) se disolvió en EtOH (30 ml) y se añadieron cianoacetato de etilo [105-56-6] (6,06 g, 53,6 mmol), morfolina [110-91-8] (6,43 g, 73,0 mmol) y azufre [7704-34-9] (1,72 g, 53,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h y

se calentó a 50 °C durante 24 h, antes de filtrar y lavar con EtOH. El filtrado se dividió entre DCM y agua y la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fase. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 10-50% de EtOAc/hexano) para proporcionar el *compuesto del título del intermediario 4* (2,28 g, 14%) como una goma amarilla y el *compuesto del título del intermediario 5* (1,74 g, 11%) como un sólido amarillo pálido. El *intermediario 4* LCMS $[M-H]^-$ 325,0, RT 2,613 minutos, 83,6% de pureza (*Método 1*). El *intermediario 5* LCMS $[M-H]^-$ 325,0, RT 2,774 minutos, 91,5% de pureza (*Método 1*).

INTERMEDIARIO 6

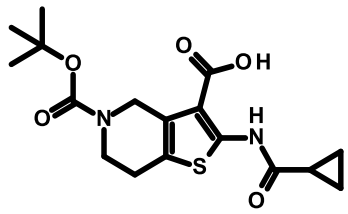


2-(ciclopropanocarbonilamino)-6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-3,5-dicarboxilato de O5-*ter*-butil O3-etilo

El El *intermediario 4* (2,28 g, 6,99 mmol) se disolvió en DCM (50 ml) y se añadieron DIPEA (1,81 g, 14,0 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo [4023-34-1] (0,820 g, 7,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h. La mezcla se lavó con agua, se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fase y la fase orgánica se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 5-60% de EtOAc/hexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (2,55 g, 93%) como un sólido blancuzco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,20 (s, 1H), 4,54 (s,

2H), 4,32 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,60 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,66 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,01 – 0,83 (m, 4H). LCMS $[M-Boc+H]^+$ 295,8, RT 2,904 minutos (*Método 2*).

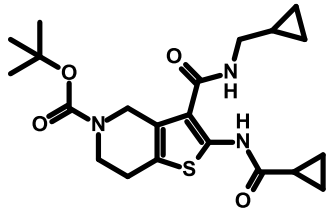
INTERMEDIARIO 7



Ácido 5-*Ter*-butoxicarbonil-2-(ciclopropanocarbonilamino)-6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-3-carboxílico

El El *intermediario 6* (2,55 g, 6,46 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (100 ml) y una solución de monohidrato de hidróxido de litio [1310-66-3] (0,73 g, 17,3 mmol) en se añadió agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h antes de enfriar a r.t. y concentrar *al vacío*. La reacción se dividió entre agua y DCM y la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x). La fase acuosa se acidificó a pH < 4,5 mediante la adición de solución acuosa de ácido cítrico y el precipitado resultante se filtró lavando con agua (3 x) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,82g, 77%) como un sólido blancuzco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 13,31 (s, 1H), 11,54 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,60 (t, *J* 5,6 Hz, 2H), 2,72 – 2,60 (m, 2H), 2,07 – 1,93 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 0,99 – 0,81 (m, 4H).

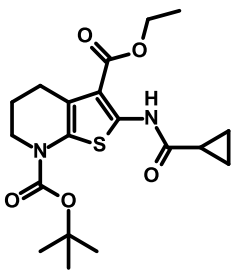
INTERMEDIARIO 8



2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-5-carboxilato de *ter*-butilo

El El *intermediario* 7 (1,82 g, 4,97 mmol) se suspendió en DCM (50 ml) y se añadieron ciclopropilmetilamina [2516-47-4] (0,53 g, 7,5 mmol) y EDCl (1,18 g, 5,96 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fase y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 10-60% de EtOAc/hexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (873 mg, 42%) como un sólido blancuzco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 10,75 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,36 (t, *J* 5,7 Hz, 2H), 2,91 (t, *J* 6,2 Hz, 2H), 2,52 – 2,31 (m, 2H), 1,81 – 1,60 (m, 1H), 1,17 (s, 9H), 0,87 – 0,69 (m, 1H), 0,68 – 0,48 (m, 4H), 0,26 – 0,11 (m, 2H), 0,07 – -0,10 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 420,8, RT 2,582 minutos (*Método 2*). LCMS $[M-H]^-$ 418,0, RT 2,471 minutos (*Método 3*).

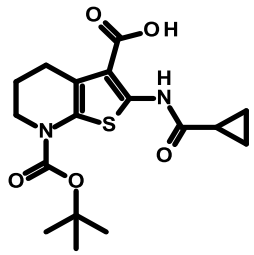
INTERMEDIARIO 9



2-(ciclopropanocarbonilamino)-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-b]piridin-3,7-dicarboxilato de O7-*ter*-Butil O3-etilo

El *intermediario 5* (2,74 g, 8,39 mmol) se disolvió en DCM (50 ml) y DIPEA (2,17 g, 16,8 mmol) y se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,99 g, 9,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~16. La mezcla de reacción se lavó con agua y se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fase. La fase orgánica se concentró *al vacío* para proporcionar el residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 5-50% de EtOAc/hexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (3,28 g, 99%) como un sólido blancuzco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,09 (s, 1H), 4,30 (q, *J* 7,1 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,77 (t, *J* 6,3 Hz, 2H), 2,06 – 1,93 (m, 1H), 1,93 – 1,82 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,33 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,01 – 0,82 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 395,8, RT 3,141 minutos, 100,0% de pureza (*Método 2*).

INTERMEDIARIO 10

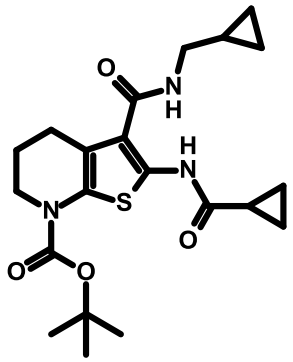


Ácido 7-*Ter*-butoxicarbonil-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico

El *intermediario 9* (3,28 g, 8,31 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (100 ml) y una solución de monohidrato de hidróxido de litio [1310-66-3] (0,934 g, 12,5 mmol) en se añadió agua (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 16 h antes de enfriar a r.t. y concentrar *al vacío*. La mezcla de reacción se dividió entre agua y DCM y la fase

orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM adicional (2 x). La fase acuosa se acidificó a pH < 4,5 usando solución acuosa de ácido cítrico y la goma precipitada resultante se extrajo en EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fase y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (2,85 g, 94%) como un sólido pegajoso amarillo. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,35 (s, 1H), 3,69 (br. s, *J* 6,2 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* 6,4 Hz, 3H), 1,96 – 1,76 (m, 3H), 1,49 (s, 9H), 0,99 – 0,83 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 367,2, RT 1,088 minutos (*Método 4*). LCMS $[M-H]^-$ 365,0, RT 2,351 minutos, 100,0% de pureza (*Método 2*).

INTERMEDIARIO 11

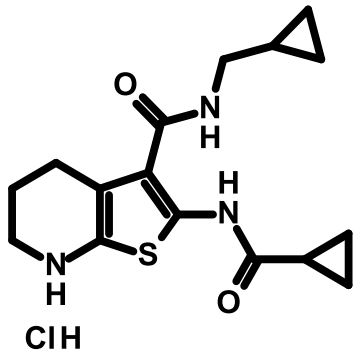


2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-5,6-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*b*]piridin-7-carboxilato de *ter*-butilo

El El *intermediario 10* (1,43 g, 3,89 mmol) se suspendió en DCM (50 ml) y se añadieron ciclopropilmetilamina [2516-47-4] (0,42 g, 5,83 mmol) y EDCl (0,92 g, 4,67 mmol) y la reacción se agitó a r.t. durante 16 h. La mezcla de reacción se dividió entre agua y solución saturada de cloruro de sodio, se hizo pasar a través de un separador de fase y el filtrado se concentró *al vacío* para producir la

mezcla de reacción bruta que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 20-80% de EtOAc/isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (434 mg, 27%) como una goma amarilla pálida. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 10,76 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,90 (t, *J* 6,2 Hz, 2H), 2,53 – 2,37 (m, 2H), 1,74 – 1,53 (m, 3H), 1,26 (s, 9H), 0,90 – 0,72 (m, 1H), 0,72 – 0,52 (m, 4H), 0,26 – 0,13 (m, 2H), 0,06 – -0,06 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 420,8, $[M+Na]^+$ 442,8, RT 2,645 minutos, 100,0% de pureza (*Método 3*).

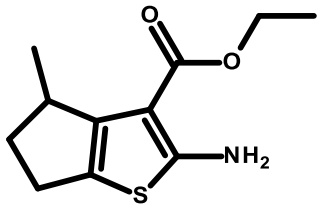
INTERMEDIARIO 12



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*b*]piridin-3-carboxamida; clorhidrato

El *intermediario 11* (0,43 g, 1,03 mmol) se disolvió en solución de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 3 h, antes de concentrar *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (370 mg, 101%) como un sólido blancuzco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 10,98 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,05 – 2,94 (m, 2H), 2,90 (t, *J* 6,2 Hz, 2H), 2,43 (t, *J* 6,2 Hz, 2H), 1,73 – 1,53 (m, 3H), 0,86 – 0,69 (m, 1H), 0,68 – 0,51 (m, 4H), 0,25 – 0,16 (m, 2H), 0,05 – -0,06 (m, 2H), NH_2 no observado.

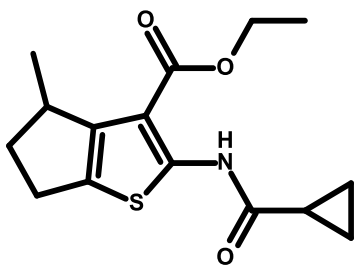
INTERMEDIARIO 13



2-amino-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofeno-3-carboxilato de etilo

A una solución de 2-metilciclopentanona [1120-72-5] (3,40 g, 34,6 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió cianoacetato de etilo [105-56-6] (4,31 g, 38,1 mmol), azufre [7704-34-9] (1,22 g, 38,0 mmol) y dietilamina (3,82 g, 52,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 18 h y la mezcla se concentró *al vacío* para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-15% de EtOAc en hexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (3,33 g, 43%) como un sólido amarillo. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 7,21 (s, 2H), 4,26 – 4,04 (m, 2H), 3,14 (ddt, *J* 8,5, 6,6, 3,3 Hz, 1H), 2,72 (dtd, *J* 14,3, 8,1, 2,3 Hz, 1H), 2,55 (dd, *J* 9,3, 2,1 Hz, 1H), 2,44 (ddt, *J* 12,4, 9,3, 8,1 Hz, 1H), 1,85 (ddt, *J* 12,2, 8,1, 1,8 Hz, 1H), 1,25 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,09 (d, *J* 6,8 Hz, 3H).

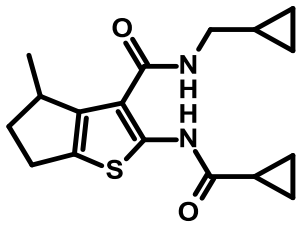
INTERMEDIARIO 14



2-(ciclopropanocarbonilamino)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofeno-3-carboxilato de etilo

A una solución del *intermediario 13* (1 g, 4,44 mmol) y trietilamina (1,0 ml, 7,18 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo [4023-34-1] (0,6 ml, 6,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, antes de diluir con DCM (20 ml). Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (20 ml) y la fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y se lavó con agua (10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,45 g, 89%) como un aceite marrón que se utilizó sin purificación adicional. δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 11,27 (s, 1H), 4,42 – 4,35 (m, 1H), 4,31 (dq, *J* 10,8, 7,2 Hz, 1H), 3,39 – 3,28 (m, 1H), 2,91 (dtd, *J* 15,2, 8,7, 1,8 Hz, 1H), 2,72 (ddd, *J* 15,1, 9,4, 2,0 Hz, 1H), 2,58 (dq, *J* 12,6, 8,8 Hz, 1H), 2,00 (ddt, *J* 12,3, 7,9, 1,9 Hz, 1H), 1,66 (ddd, *J* 12,5, 7,9, 4,5 Hz, 1H), 1,39 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,16 (d, *J* 6,8 Hz, 3H), 1,13 (q, *J* 3,7, 3,2 Hz, 2H), 0,92 (dq, *J* 6,9, 3,7 Hz, 2H). 80% de pureza.

INTERMEDIARIO 15



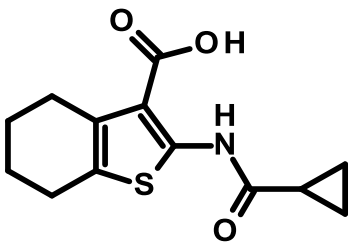
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 14* (80% de pureza, 1,31 g, 3,57 mmol) se disolvió en una solución de MeOH (10 ml) y se añadió

solución acuosa de NaOH 2 M (3,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h y la reacción se enfrió a r.t. y se concentró *al vacío*. La mezcla de reacción se acidificó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar el ácido: *ácido 2-(ciclopropanocarbonilamino)-4-metil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxílico* (1 g, 74%, 70% de pureza) que se utilizó sin purificación adicional.

Se añadió EDCl (180 mg, 0,94 mmol) a una solución de ácido *2-(ciclopropanocarbonilamino)-4-metil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxílico* (200 mg, 0,75 mmol) y 1-ciclopropilmetanamina [2516-47-4] (100 µL, 1,15 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 4 h antes de diluir con DCM (10 ml) y lavar con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-30% de EtOAc/heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (40 mg, 16%) como un sólido marrón claro. LCMS $[M+H]^+$ 319,1, RT 4,58 minutos (*Método 5*).

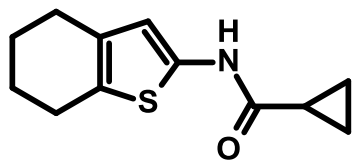
INTERMEDIARIO 16



Ácido 2-(Ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

Cloruro de ciclopropanocarbonilo [4023-34-1] (5,44 g, 51,0 mmol) se añadió a una solución de metil éster del ácido 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[B]tiofeno-3-carboxílico [108354-78-5] (10,0 g, 46,4 mmol) y DIPEA (15,0 g, 116 mmol) en DCM (100 ml) y la reacción se agitó a r.t. durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se hizo pasar a través de un separador de fase y se evaporó *al vacío* para producir un sólido amarillo pegajoso que se disolvió en 1,4-dioxano (100 ml). Una solución de monohidrato de hidróxido de litio [1310-66-3] (2,92 g, 69,6 mmol) en se añadió agua (30 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante ~3 h. La mezcla de reacción se enfrió a r.t. y se dejó reposar durante la noche y el 1,4-dioxano se eliminó *al vacío*. El residuo acuoso se diluyó con agua y se lavó con DCM (2 x). La fase acuosa se acidificó a pH <4 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (3 x) y se dejó secar al aire para proporcionar el *compuesto d*el *título* (12,1 g, 99%) como un sólido cremoso. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 13,04 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 2,81 – 2,63 (m, 2H), 2,63 – 2,54 (m, 2H), 1,95 (h, *J* 5,6 Hz, 1H), 1,80 – 1,60 (m, 4H), 1,02 – 0,76 (m, 4H).

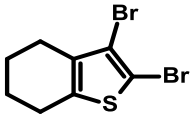
INTERMEDIARIO 17



N-(4,5,6,7-Tetrahidrobenzotiofen-2-il)ciclopropanocarboxamida

Una suspensión del *intermediario 16* (500 mg, 1,89 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó a 180 °C en un microondas durante 8 h. El solvente se eliminó *al vacío* y los residuos se disolvieron en EtOAc caliente (20 ml). La mezcla se filtró para proporcionar el *compuesto d*el *título* (403 mg, 97%). δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,05 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 2,57 (t, *J* 5,8 Hz, 2H), 2,45 (t, *J* 5,9 Hz, 2H), 1,82 – 1,54 (m, 5H), 0,79 (d, *J* 6,2 Hz, 4H).

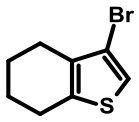
INTERMEDIARIO 18



2,3-Dibromo-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno

A una solución agitada de 4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno [13129-17-4] (3 g, 21,7 mmoL) en ácido acético (15 ml) y cloroformo (15 ml) se enfrió a -5 °C se añadió *N*-bromosuccinimida [128-08-5] (8,5 g, 47,8 mmoL) en porciones durante 1,5 h y la solución amarilla/anaranjada resultante se agitó a -5 °C. La mezcla de reacción se inactivó con sulfito de sodio acuoso 10% (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (15 ml), salmuera (15 ml) y se secó ($MgSO_4$) y se filtró. El material bruto se purificó por filtración a través de sílice (elución por gradiente con 0 a 10% de DCM en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (260 mg, 64%) como un aceite incoloro. δ_H (250 MHz, Cloroformo-*d*) 2,79 – 2,59 (m, 2H), 2,57 – 2,42 (m, 2H), 1,91 – 1,70 (m, 4H).

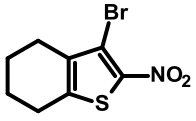
INTERMEDIARIO 19



3-Bromo-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno

A una solución agitada del *intermediario 18* (3,9 g, 13,2 mmoL) en Et_2O (100 ml) se enfrió a -78 °C se añadió *n*-butillitio 1,6 M en hexanos (17,3 ml, 27,7 mmoL) gota a gota durante 20 minutos y la solución resultante se agitó a esta temperatura durante 1,5 h. Se añadió agua (30 ml), el baño refrigerante se retiró y la mezcla de reacción se calentó a r.t. durante un par de horas. Se añadió EtOAc (30 ml), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional (40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar el material bruto (2,8 g) como un aceite anaranjado que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con de 0 a 10% de DCM en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (885 mg, 31%). δ_H (250 MHz, Cloroformo-*d*) 7,03 (s, 1H), 2,81 – 2,69 (m, 2H), 2,57 – 2,46 (m, 2H), 1,92 – 1,73 (m, 4H).

INTERMEDIARIO 20

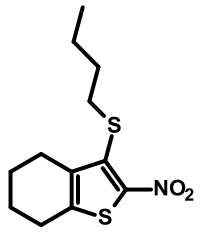


3-Bromo-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno

A una solución del *intermediario 19* (660 mg, 3 mmoL) en DCM (15 ml) enfriada a -5 °C se añadió tetrafluoroborato de nitronio [13826-86-3] (460 mg, 3,34 mmoL) en tres porciones (200 mg + 200 mg + 60 mg en intervalos de 5 minutos). Después de 1 h la mezcla se vertió sobre hielo, se diluyó

con DCM y se calentó a r.t. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron ($MgSO_4$) y se filtraron. El producto bruto se combinó con el material bruto de oro experimento (material de partida del *intermediario 17*, 200 mg, 0,92 mmol) se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 a 50% de DCM en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (260 mg, 25%) como un sólido rojo. δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 2,87 – 2,68 (m, 2H), 2,62 – 2,49 (m, 2H), 1,96 – 1,74 (m, 4H).

INTERMEDIARIO 21

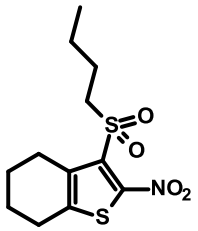


3-Butilsulfanil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno

A una solución del *intermediario 20* (260 mg, 0,99 mmoL) en THF (10 ml) y se añadió agua (5 ml) carbonato de potasio (150 mg, 1,01 mmoL) seguido por la adición gota a gota de una solución de butano-1-tiol [109-79-5] (0,22 ml, 1,98 mmoL) en THF (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a r.t. Después de 2 h adicionales se añadió butano-1-tiol [109-79-5] (0,12 ml, 1,01 mmoL) y la agitación continuó durante 1 h. Se añadió más butano-1-tiol [109-79-5] (0,12 ml, 1,01 mmoL) y la agitación continuó durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre agua (20 ml) y EtOAc (40 ml), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), secaron ($MgSO_4$), se filtraron

y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 a 100% de DCM en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (212 mg, 79%) como un sólido amarillo brillante. δ_H (250 MHz, Cloroformo-*d*) 3,01 (t, *J* 7,2 Hz, 2H), 2,86 – 2,71 (m, 2H), 2,68 – 2,54 (m, 2H), 1,91 – 1,80 (m, 4H), 1,60 – 1,32 (m, 4H, parc. oscurecido por el pico de agua), 0,90 (t, *J* 7,2 Hz, 3H).

INTERMEDIARIO 22

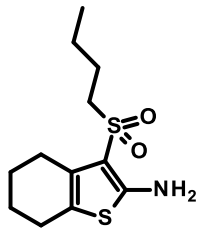


3-Butilsulfonil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno

A una solución agitada del *intermediario 21* (195 mg, 0,72 mmoL) en DCM (8 ml) se añadió una solución de mCPBA (70%, 266 mg, 1,08 mmoL) en DCM (5 ml) gota a gota a r.t. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se combinó con un experimento adicional (15 mg, 0,055 mmol). La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de sulfito de sodio (15 ml) y las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 0,5 M solución acuosa de carbonato de potasio (30 ml), salmuera (20 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 a 100% de DCM en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (107 mg, 51%). δ_H (250 MHz, Cloroformo-*d*) 3,69 – 3,47 (m, 2H), 2,95 (t, *J* 5,4 Hz, 2H), 2,87 – 2,73 (m, 2H), 1,98 – 1,71 (m, 6H), 1,59 – 1,34

(m, 2H, parc. oscurecido por el pico de agua), 0,96 (t, *J* 7,3 Hz, 3H).

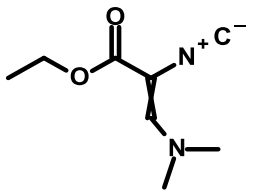
INTERMEDIARIO 23



3-Butilsulfonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-amina

A una solución del *intermediario 22* (35 mg, 0,12 mmoL) en EtOH (3 ml) se añadió 10% de Pd en carbón (50% de humedad, 25 mg, 0,012 mmoL) y la mezcla se hidrogenó a r.t. y presión atmosférica. La reacción se dejó bajo hidrógeno durante la noche y se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con EtOAc. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (32 mg, 93%) como una película amarilla. LCMS $[M+H]^+$ 274, RT 1,37 minutos (*Método 6*).

INTERMEDIARIO 24

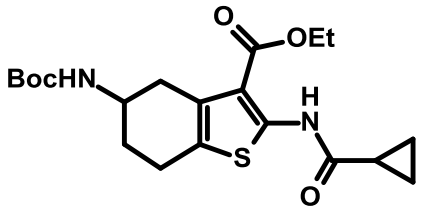


3-(dimetilamino)-2-isocianoprop-2-enoato de etilo

A una solución marrón de isocianoacetato de etilo [2999-46-4] (1 g, 8,84 mmol) en etanol seco (10 ml) a 0 °C (baño de hielo) bajo N_2 se añadió DMF-DMA (1,53 ml, 11,49 mmol) gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La reacción se concentró *al*

vacío y el material se purificó por cromatografía flash en sílice (gradiente de elución usando 0 - 60% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (780 mg, 52%) como un aceite amarillo que solidificó en enfriamiento. δ_H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,18 (s, 1H), 4,22 (q, J 7,1 Hz, 2H), 3,23 (s, 6H), 1,30 (t, J 7,1 Hz, 3H).

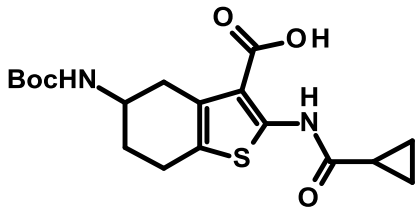
INTERMEDIARIO 25



5-(*ter*-butoxicarbonilamino)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una solución agitada del *intermediario 102a* (15 g, 44,1 mmol) en DCM (250 ml) y trietilamina (12,3 ml, 88,2 mmol) se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo [4023-34-1] (6,9 g, 66,2 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h antes de inactivar con 0,5 N solución acuosa de ácido clorhídrico. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto bruto que se trituró con Et_2O y pentano para proporcionar el *compuesto d*el *título* (14 g, 78%). δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 6,92 (d, *J* 7,3 Hz, 1H), 4,29 (q, *J* 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 1H), 3,04 (dd, *J* 17,0, 4,3 Hz, 1H), 2,74-2,66 (m, 2H), 2,46 (d, *J* 9,3 Hz, 1H), 2,06 – 1,88 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,31 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,84 (m, 4H). LCMS $[M-Boc+H]^+$ 309,8, RT 2,831 minutos, 96,2% de pureza (*Método 2*).

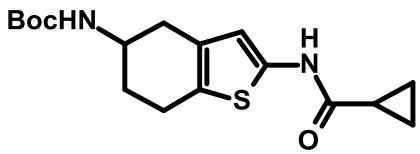
INTERMEDIARIO 26



Ácido 5-(*ter*-Butoxicarbonilamino)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

A una solución agitada del *intermediario 25* (14 g, 34,3 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (100 ml) se añadió hidróxido de litio (1,64 g, 68,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con solución de ácido clorhídrico 1 N a pH 6, se agitó durante 15 minutos se filtró. El residuo obtenido se secó *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (12 g, 91%). δ_H (400 MHz, Cloroformo-*d*) 11,31 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,02-2,00 (m, 1H),1,78-1,67 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,18-1,12 (m, 2H), 0,96-0,92 (m, 2H). LCMS $[M-H]^-$ 379,0, RT 1,267 minutos, 77,3% de pureza (*Método 7*).

INTERMEDIARIO 27

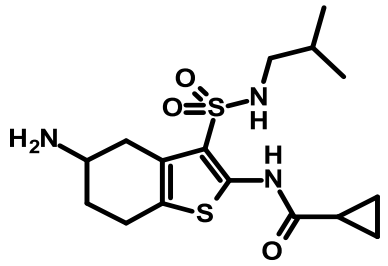


N-[2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamato de *ter*-Butilo

A una suspensión del *intermediario 26* (1,2 g, 2,71 mmoL, 86% de pureza) en quinolina [91-22-5] (10 ml) se añadió polvo de cobre [7440-50-8] (259 mg, 4,0 mmol). La mezcla de

reacción se calentó a 150 °C durante 1 h en el microondas antes de diluir con DCM (60 ml) y agua (60 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 0,75 M, solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 5% a 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* 5-sustituido (640 mg, 50%) como un sólido blancuzco mezclado con el 7-regioisómero (que se obtiene a través de etapas previas, que se origina de la síntesis de los intermediarios 102 y 102a). LCMS $[M+H]^+$ 337, RT 1,28 minutos, 71% (5-regioisómero), $[M+Na]^+$ 359,15, $[M-tBu+H]^+$ 280,95, RT 1,38 minutos, 28% (7-regioisómero) (*Método 6*).

INTERMEDIARIO 28

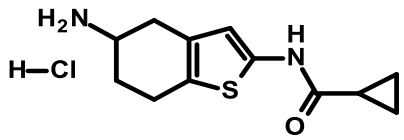


N-[5-Amino-3-(isobutilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una suspensión del *intermediario 27* (1,1 g, 3,3 mmol) en MeCN (9 ml) se añadió ácido clorosulfónico [7790-94-5] (1 ml, 14,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h 40 minutos antes de enfriar a 0 °C. To cloroformo (5 ml) se añadió isobutilamina [78-81-9] (3 ml, 29,5 mmol) y trietilamina (2 ml, 14,2 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Las dos soluciones se añadieron juntas y la

mezcla se agitó a 30 °C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió agua (25 ml) y la mezcla se extrajo con Et_2O (1 x 50 ml, 2 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío* para producir el producto bruto (691 mg) como un aceite amarillo. La capa acuosa se extrajo con EtOAc para proporcionar más producto bruto (0,58 g) como un aceite amarillo. Los productos brutos se combinaron y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 100% de DCM a 80/20/2 DCM/MeOH/NH_4OH) para proporcionar un sólido oscuro (1,05 g) que se solubilizó en DCM (~4 ml)y se trató con ~60 ml de 80/20 de isopropanol/EtOAc. Los residuos insolubles se eliminaron y las fases orgánicas se combinaron y se concentraron *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,67 g, 55%). LCMS $[M+H]^+$ 372,13, $[M-H]^-$ 370,13, RT 2,52 minutos (*Método 9*).

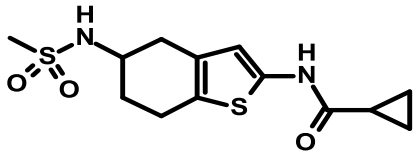
INTERMEDIARIO 29



N-(5-Amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il)ciclopropanocarboxamida; clorhidrato

El *intermediario 27* (640 mg, 1,35 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 40,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 3 h. La reacción se concentró *al vacío* y el material bruto (550 mg) se usó sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ 236,95, RT 0,66 minutos, pureza 31% (*Método 6*).

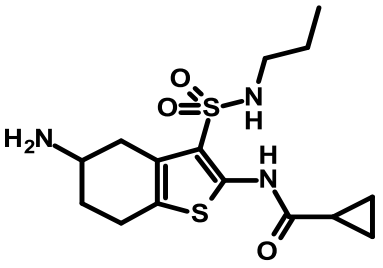
INTERMEDIARIO 30



N-[5-(Metansulfonamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

El *intermediario 29* (550 mg, 2,0 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se añadieron DIPEA (0,7 ml, 4,03 mmol) y cloruro de metansulfonilo [124-63-0] (0,23 ml, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 h antes de diluir con DCM (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 12% a 100% de EtOAc en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (270 mg) como un sólido blancuzco. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 6,33 (s, 1H), 3,72 – 3,63 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,92 (dd, *J* 15,9, 5,2 Hz, 1H), 2,83 – 2,76 (m, 2H), 2,49 (dd, *J* 15,9, 8,7 Hz, 1H), 2,18 – 2,10 (m, 1H), 1,88 – 1,79 (m, 1H), 1,74 – 1,66 (m, 1H), 0,96 – 0,91 (m, 2H), 0,86 (m, 2H). ~90% de pureza.

INTERMEDIARIO 31

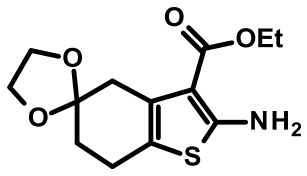


N-[5-Amino-3-(propilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una suspensión del *intermediario 29* (1,21 g, 3,60 mmol) en MeCN (15 ml) se añadió ácido clorosulfónico [7790-94-5]

(1,85 ml, 27,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h antes de enfriar a 0 °C. Esta solución se añadió lentamente a una solución enfriada de cloroformo (15 ml), *n*-propilamina [107-10-8] (5 ml, 60,21 mmol) y trietilamina (10 ml, 71,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (200 ml) y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (1 x 100 ml, 2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío* para producir el material bruto (502 mg) como un aceite amarillo pegajoso. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 100 ml) y las fases orgánicas se combinaron, secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío* para producir un aceite amarillo oscuro que se combinó con el primer lote del material bruto. El material bruto combinado se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con DCM/MeOH/NH_4OH 97,5/2,5/0,25 a 80/20/2) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (230 mg, 19%). LCMS $[M+H]^+$ 358,15, $[M-H]^-$ 356,12, RT 1,84 minutos (*Método 8*).

INTERMEDIARIO 32

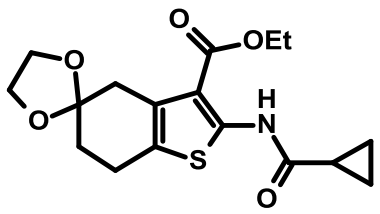


2'-aminospiro[1,3-dioxolano-2,5'-6,7-dihidro-4*H*-benzotiofeno]-3'-carboxilato de etilo

A una mezcla de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-7-ona [4969-01-1] (5 g, 32,0 mmol), azufre [7664-93-9] (1,23 g, 38,4 mmol) y

cianoacetato de etilo [105-56-6] (4,34 g, 38,4 mmol) en EtOH (50 ml) se añadió trietilamina (8,92 ml, 64,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 días antes de concentrar *al vacío*. Al producto bruto se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío* para producir un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 100% de DCM seguido por 5% a 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (5,47 g, 59%) como goma amarilla. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 4,23 (q, *J* 7,1 Hz, 2H), 4,05 – 3,96 (m, 4H), 2,87 (s, 2H), 2,63 (tt, *J* 6,5, 1,6 Hz, 2H), 1,89 (t, *J* 6,5 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 283,95, RT 1,19 minutos (*Método 6*).

INTERMEDIARIO 33

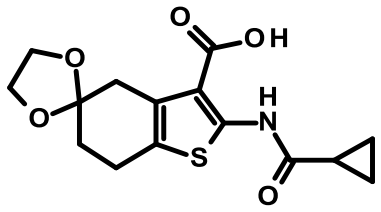


2'-(ciclopropanocarbonilamino)spiro[1,3-dioxolano-2,5'-6,7-dihidro-4*H*-benzotiofeno]-3'-carboxilato de etilo

A una solución del *intermediario 32* (5,47 g, 19,3 mmol) y DIPEA (6,7 ml, 38,6 mmol) en DCM (200 ml) a 0 °C se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo [4023-34-1] (2,6 ml, 28,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 2 h antes de diluir con DCM (200 ml). Se añadió agua (200 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml) y se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M (100 ml), solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (100 ml) y salmuera. La fase

orgánica se secó, se filtró y se concentró *al vacío* para producir el producto bruto, un sólido amarillo pálido que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 5% a 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (6,5 g, 96%) como un sólido amarillo pálido. LCMS $[M+H]^+$ 352,05, RT 1,38 minutos (*Método 6*).

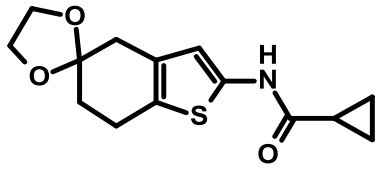
INTERMEDIARIO 34



Ácido 2'-(Ciclopropanocarbonilamino)spiro[1,3-dioxolano-2,5'-6,7-dihidro-4*H*-benzotiofeno]-3'-carboxílico

A una suspensión del *intermediario 33* (6,5 g, 18,5 mmoL) en 1,4-dioxano (120 ml) se añadió solución de monohidrato de hidróxido de litio 2 M [1310-66-3] (18,5 ml, 37,0 mmoL) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se diluyó con agua (20 ml). La solución se acidificó a pH 4-5 con solución acuosa de ácido clorhídrico 0,2 M y el material se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (5 g, 84%) como un sólido marrón. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 4,03 – 3,99 (m, 4H), 2,99 (s, 2H), 2,80 (t, *J* 6,5 Hz, 2H), 1,93 (t, *J* 6,5 Hz, 2H), 1,85 – 1,77 (m, 1H), 1,05 – 0,94 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 323,95, RT 1,14 minutos (*Método 6*).

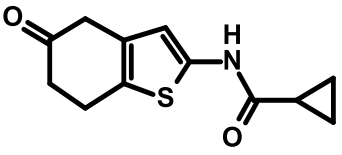
INTERMEDIARIO 35



N-espiro[1,3-dioxolano-2,5'-6,7-dihidro-4*H*-benzotiofeno]-2'-ilciclopropanocarboxamida

A una suspensión del *intermediario 34* (1,6 g, 4,94 mmoL) en quinolona [91-22-5] (15 ml) se añadió polvo de cobre [7440-50-8] (472 mg, 7,42 mmol) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 1 h en el microondas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 0,75 M, solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 5% a 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,1 g, 80%) como un sólido blancuzco. LCMS $[M+H]^+$ 279,95, RT 1,10 minutos (*Método 6*).

INTERMEDIARIO 36

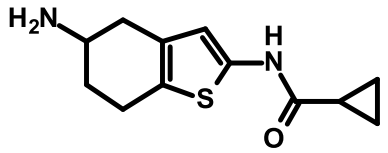


N-(5-Oxo-6,7-dihidro-4*H*-benzotiofen-2-il)ciclopropanocarboxamida

Al *intermediario 35* (2 g, 7,15 mmol) disuelto en THF (80 ml) se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (36 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5 h mientras que se agita bajo nitrógeno. Después de enfriar a

r.t. la mezcla de reacción se alcalinizó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para producir un sólido amarillo pálido que se trituró con DCM/Et_2O para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,42 g, 78%) como un sólido amarillo pálido. LCMS $[M+H]^+$ 235,90, RT 1,01 minutos (*Método 6*).

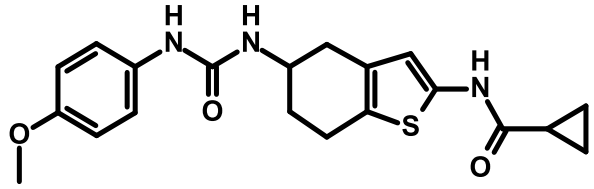
INTERMEDIARIO 37



N-(5-Amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il)ciclopropanocarboxamida

A una mezcla del *intermediario 36* (1,42 g, 6,0 mmol), acetato de amonio (4,65 g, 60,3 mmol) y Na_2SO_4 (1,5 g) en MeOH (80 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio [56553-60-7] (2,55 g, 12,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con isopropanol/cloroformo (1:1). Las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar el residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 1% a 70% de MeOH en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (270 mg, 19%) como un sólido marrón claro. LCMS $[M+H]^+$ 236,95 (*Método 6*).

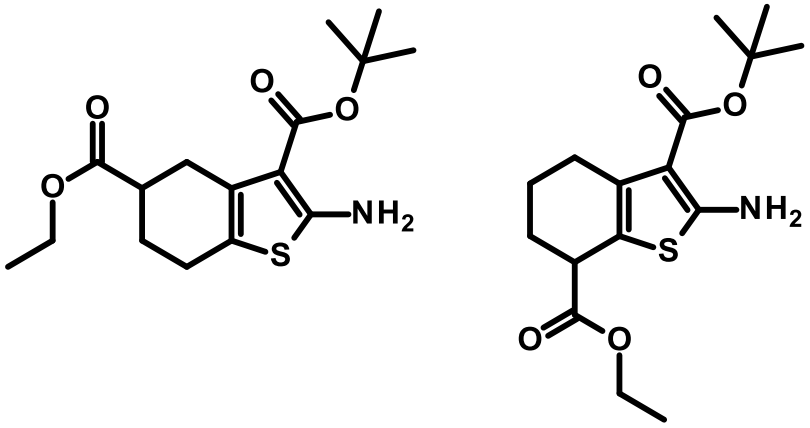
INTERMEDIARIO 38



N-[5-[(4-Metoxifenil)carbamoilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una solución del *intermediario 37* (130 mg, 0,55 mmol) en DCM (7 ml) se añadió 1-isocianato-4-metoxibenceno [5416-93-3] (78,4 µL, 0,60 mmol). La solución se agitó a r.t. durante 30 minutos y la mezcla de reacción se filtró y se lavó con DCM para proporcionar el *compuesto d*el *título* (160 mg, 72%) como un sólido blancuzco. LCMS $[M+H]^+$ 386,25, RT 1,17 minutos (*Método 6*).

INTERMEDIARIOS 39 y 40



Intermediario 39

2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxilatode O3-*ter*-Butil O5-etilo

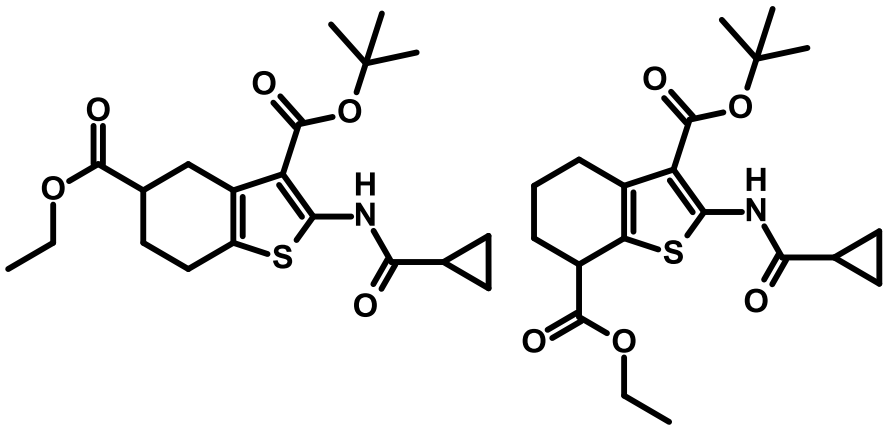
Intermediario 40

2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,7-dicarboxilato de O3-*ter*-Butil O7-etilo

A una mezcla de 3-oxociclohexanocarboxilato de etilo [17159-79-4] (2 g, 11,75 mmol), azufre (0,45 g, 14,1 mmol)

y *cianoacetato de ter-butilo* [1116-98-9] (2,15 g, 15 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió trietilamina (3,27 ml, 2,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h antes de concentrar *al vacío*. Se añadió agua y la solución se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 5% a 40% de EtOAc en heptano) para proporcionar una relación 79:21 de regioisómeros del *compuesto del título del intermediario 39* y *compuesto del título del intermediario 40* (2,84 g, 74%). LCMS $[M+H]^+$ 326,00, RT 1,49 y 1,52 minutos (*Método 6*).

INTERMEDIARIOS 41 y 42



Compuesto del título del intermediario 41

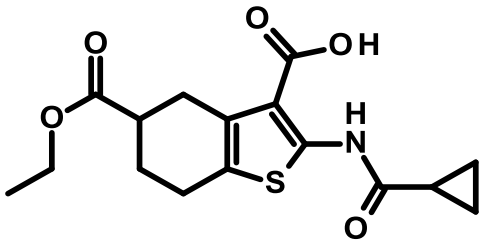
2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxilato de O3-*ter*-Butil O5-etilo

Intermediario 42

2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,7-dicarboxilato de O3-*ter*-Butil O7-etilo

A una solución 79 : 21 del *intermediario 39* y el *intermediario 40* (8 g, 24,5 mmol) y DIPEA (8,56 ml, 16,0 mmol) en DCM (300 ml) a 0 °C se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (1,08 ml, 49,1 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante 2 h antes de diluir con DCM (200 ml). Agua (200 ml) se añadió y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml) y se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M (100 ml), solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (100 ml) y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo pálido como una mezcla de regioisómeros que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 5% a 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el producto sólido como una mezcla de regioisómeros. El sólido se trituró con heptano/Et_2O para proporcionar *compuesto del título del intermediario 41* (7 g, 72%) y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar una mezcla 40 : 60 del *compuesto del título del intermediario 41* y *compuesto del título del intermediario 42* (2 g, 21%). El *intermediario 41:* δ_H (500 MHz, CD_3OD) 4,24 – 4,11 (m, 2H), 3,16 (dd, *J* 17,2, 5,4 Hz, 1H), 2,87 – 2,78 (m, 1H), 2,77 – 2,63 (m, 3H), 2,25 – 2,16 (m, 1H), 1,89 – 1,77 (m, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,27 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,05 – 0,94 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 394,10, RT 1,63 minutos (*Método 6*).

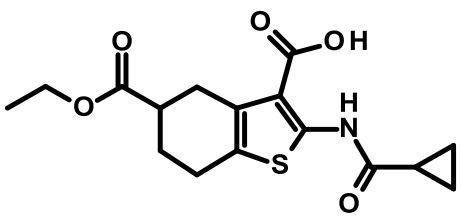
INTERMEDIARIO 43

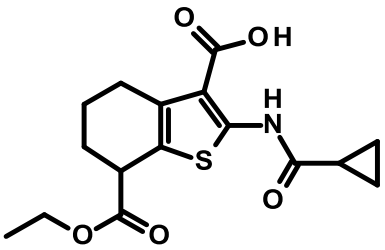


Ácido 2-(Ciclopropanocarbonilamino)-5-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

El *intermediario 41* (7,0 g, 17,7 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (88,95 ml). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 16 h. El solvente se eliminó *al vacío* y el producto bruto se trituró con Et_2O para proporcionar el *compuesto d*el *título* (5,3 g, 88%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 338, RT 1,28 minutos (*Método 6*).

INTERMEDIARIO 43 y 44





Intermediario 43

Ácido 2-(Ciclopropanocarbonilamino)-5-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

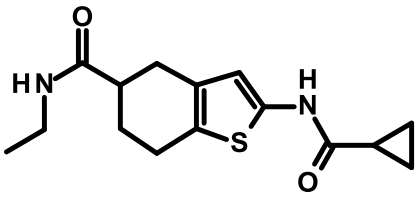
Intermediario 44

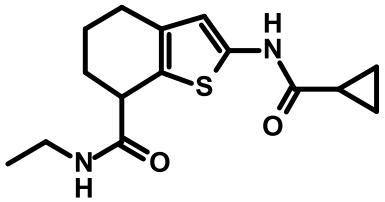
Ácido 2-(Ciclopropanocarbonilamino)-7-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

Una mezcla 1:2 del *intermediario 41 y 42* (90%, 2,7 g, 6,18 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (30 ml) y se agitó a r.t. durante 2 h, seguido por 35 °C durante 6 h, luego r.t. durante 16 h luego 35 °C durante 3

h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se trituró con Et_2O para proporcionar el 5-isómero el *compuesto del título del intermediario 43* (220 mg, 11%) como un sólido blancuzco. El filtrado se concentró *al vacío* bajo presión reducida para proporcionar una mezcla 1:3 del 5-isómero *compuesto del título del intermediario 43* y el 7-isómero *compuesto del título del intermediario 44* (2 g, 88%) como una espuma amarilla pegajosa que se utilizó sin purificación adicional. *Compuesto del título del intermediario 43:* δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 11,27 (s, 1H), 4,25 – 4,12 (m, 2H), 3,24 (dd, *J* 17,4, 5,4 Hz, 1H), 3,03 – 2,90 (m, 1H), 2,82 – 2,63 (m, 3H), 2,28 – 2,18 (m, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,80 – 1,71 (m, 2H), 1,29 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,20 – 1,13 (m, 2H), 1,02 – 0,94 (m, 2H).

INTERMEDIARIO 45 y 46





Intermediario 45

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-etil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxamida

Intermediario 46

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-etil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-7-carboxamida

Una mezcla 1:3 del *intermediario 43* y el *intermediario 44* (2 g, 5,45 mmol, 92% de pureza) se suspendió en quinolona [91-22-5] (15 ml) y se añadió polvo de cobre [7440-50-8] (520 mg, 8,18 mmol). La mezcla se calentó a 150 °C durante

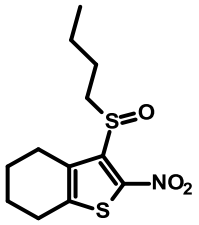
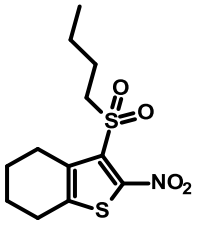
1 h en el microondas y la mezcla de reacción se diluyó con DCM (150 ml) y agua (150 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (2 x 100 ml), seguido por solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (100 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. La trituración con Et_2O proporcionó una mezcla 2:1 de *2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxilato de etilo* y *2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-7-carboxilato de etilo* (130 mg, 8%) como un sólido marrón claro. El filtrado se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 25 - 50% de EtOAc/heptano) para proporcionar una mezcla 1:3 de *2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxilato de etilo* y *2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-7-carboxilato de etilo* (1 g, 47%). *5-isómero:* δ_H (500 MHz, CD_3OD) 6,35 (s, 1H), 4,16 (q, *J* 7,1 Hz, 2H), 2,82 – 2,65 (m, 5H), 2,25 – 2,17 (m, 1H), 1,92 – 1,83 (m, 1H), 1,74 – 1,67 (m, 1H), 1,26 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 0,96 – 0,91 (m, 2H), 0,89 –0,83 (m, 2H).

A una mezcla 1:3 de *2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxilato de etilo y 2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-7-carboxilato de* etilo (1 g, 3,41 mmol, 85% de pureza) disueltos en THF (20 ml), se añadió solución acuosa de hidróxido de litio 2 M (6 ml, 12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 20 h y la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se acidificó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y el precipitado se filtró para proporcionar una mezcla 1:3 de

ácido *2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxílico* y ácido *2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-7-carboxílico* (600 mg, 60%). La mezcla se utilizó bruta.

Una mezcla 1:3 de ácido 2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxílico y ácido *2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-7-carboxílico* (300 mg, 1,13 mmol) en DCM (5 ml) se trató con COMU (530 mg, 1,24 mmol) y DIPEA (240 µL, 1,38 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a r.t. antes de la adición de etanamina 2 M en THF (0,7 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos y se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (20 ml) seguido por solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío.* El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 50 - 100% de EtOAc/heptanos) para proporcionar el 5-isómero *compuesto del título del intermediario 45* (100 mg, 20%, ~65% de pureza) como un aceite marrón oscuro pegajoso y el 7-isómero del *compuesto del título del intermediario 46* (150 mg, 45%) como un sólido marrón. 5-isómero del *intermediario 45*: LCMS $[M+H]^+$ 293,00, RT 1,04 minutos (Método 11). 7-isómero del *intermediario 46*: δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,09 (s, 1H), 7,91 (t, *J* 5,5 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,47 (t, *J* 6,7 Hz, 1H), 3,16 – 3,00 (m, 2H), 2,44 (t, *J* 5,5 Hz, 2H), 1,97 – 1,83 (m, 3H), 1,74 – 1,67 (m, 1H), 1,63 – 1,51 (m, 1H), 1,03 (t, *J* 7,2 Hz, 3H), 0,82 – 0,76 (m, 4H).

INTERMEDIARIOS 47 y 22

Intermediario 47

3-Butilsulfinil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno

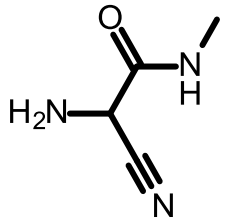
Intermediario 22

3-butilsulfonil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno

A una solución agitada del *intermediario 21* (195 mg, 0,72 mmoL) en DCM (8 ml) se añadió una solución de mCPBA (266 mg, 1,08 mmol, 70%) en DCM (5 ml) gota a gota a r.t. La mezcla de reacción se combinó con otro experimento (15 mg, 0,055 mmol de material de partida y se inactivó con solución saturada acuosa de Na_2SO_3 (15 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de carbonato de potasio 0,5 M (30 ml), salmuera (20 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó por cromatografía flash en sílice (elución por gradiente con 0 a 100% de DCM en heptano) para proporcionar el *compuesto del título del intermediario 47* (107 mg, 49%) y ele *compuesto del título del intermediario 22* (106 mg, 51%). El *intermediario 47:* δ_H (250 MHz, Cloroformo-*d*) 3,35 – 3,02 (m, 3H), 2,96 – 2,75 (m, 3H), 2,12 – 1,71 (m, 6H), 1,67 – 1,44 (m, 2H, oscurecido por el pico de agua), 0,99 (t, *J* 7,3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 288, RT 1,38 minutos (*Método 6*). El *intermediario 22*: δ_H (250 MHz, Cloroformo-*d*) 3,69 – 3,47 (m, 2H), 2,95 (t, *J* 5,4 Hz, 2H), 2,87 – 2,73 (m, 2H), 1,98 – 1,71 (m, 6H), 1,59 – 1,34 (m, 2H, parc. oscurecido por el

pico de agua), 0,96 (t, *J* 7,3 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 304, RT 4,40 minutos (*Método 5*).

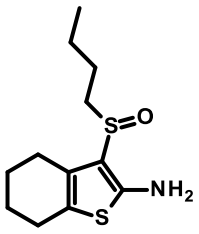
INTERMEDIARIO 48



2-amino-2-ciano-N-metilacetamida

A una solución agitada del *intermediario 131* (77%, 691 mg, 4,15 mmol) en TBME (10 ml) enfriado en un baño de hielo se añadió CH_3NH_2 2 M en MeOH (7 ml). La reacción se agitó mientras se calienta a temperatura ambiente durante 1,5 horas para proporcionar una solución amarilla. La reacción se concentró *al vacío*, el residuo naranja se sometió a sonicación en etanol: dietil éter (1:9) para proporcionar un sólido anaranjado que se recolectó por filtración al vacío y se lavó con etanol: dietil éter (1:9) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (395 mg, 76% a 90% de pureza) como un sólido anaranjado. δ_H (250 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 2,81 (br s, 2H), 2,65 (d, J 4,7 Hz, 3H).

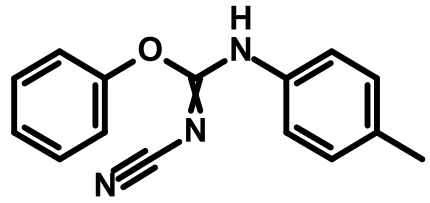
INTERMEDIARIO 49



3-Butilsulfinil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-amina

A una solución del *intermediario 47* (40 mg, 0,14 mmoL) en EtOH (3 ml) se añadió 10% de paladio en carbón (50% de humedad) (30 mg, 0,014 mmoL) y la mezcla se hidrogenó a r.t. y presión atmosférica. Se añadió paladio en carbón 10% adicional (50% de humedad) (30 mg, 0,014 mmoL) y la agitación continuó a r.t. Después de agitar durante un total de 7 h la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con EtOAc y se concentró *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (20 mg, 56%) como una película amarilla. LCMS $[M+H]^+$ 258, RT 1,31 minutos (*Método 6*).

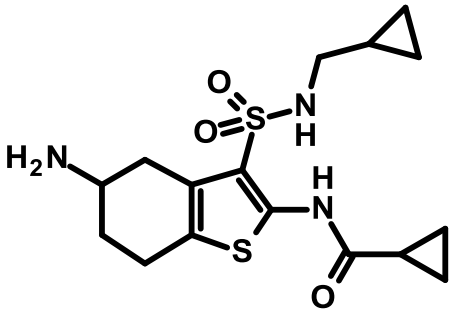
INTERMEDIARIO 50



3-Ciano-2-fenil-1-(p-tolil)isourea

4-Metilanilina [106-49-0] (40 mg, 0,37 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió cianocarbonimidato de difenilo [79463-77-7] (80,0 mg, 0,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 6 h. La mezcla se concentró *al vacío* y el *compuesto d*el *título* (94 mg, 84%) se usó sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ 251,95, RT 1,30 minutos, pureza 72% (*Método 6*).

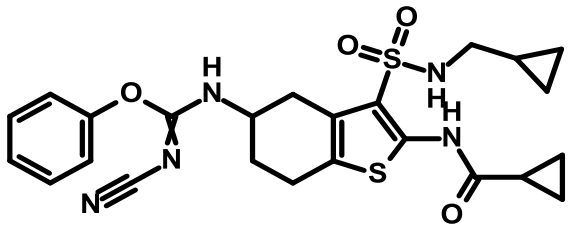
INTERMEDIARIO 51



N-[5-Amino-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una suspensión del *intermediario 27* (500 mg, 1,46 mmol) en MeCN (6 ml) se añadió ácido clorosulfónico [7790-94-5] (0,49 ml, 7,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h en un tubo sellado y luego se enfrió a r.t. Esta solución se añadió lentamente a una solución de 1-ciclopropilmetanamina [2516-47-4] (1,0 ml, 11,8 mmol) y trietilamina (0,84 ml, 5,94 mmol) en cloroformo (5 ml) se enfrió a 0 °C. La mezcla se agitó a r.t. durante 3 h antes de diluir con EtOAc (70 ml) y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 1% a 20% de MeOH en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (210 mg, 38%) como un sólido amarillo pálido. δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 10,49 (s, 1H), 3,44 – 3,17 (m, 5H), 2,81 – 2,68 (m, 4H), 2,60 (dd, *J* 15,7, 9,4 Hz, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 1H), 1,86 – 1,74 (m, 1H), 1,65 – 1,57 (m, 1H), 1,15 – 1,08 (m, 2H), 0,98 – 0,91 (m, 2H), 0,91 – 0,81 (m, 1H), 0,48 – 0,41 (m, 2H), 0,12 – 0,05 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 370,10, RT 0,98 minutos (*Método 6*).

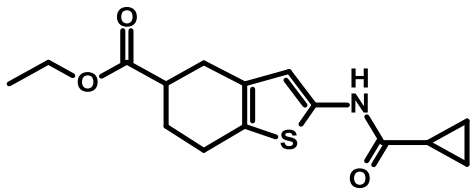
INTERMEDIARIO 52



N-[5-[(*N*-Ciano-C-phenoxi-carbonimidoil)amino]-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

El *intermediario 51* (100 mg, 0,27 mmol) se disolvió en 2-propanol (5 ml) y se añadió cianocarbonimidato de difenilo [79463-77-7] (70,9 mg, 0,29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 2 h. El solvente se eliminó *al vacío* para producir el producto bruto (30 mg) que se purificó por HPLC preparativa (ácida) seguido por HPLC preparativa (Básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (130 mg, 89%) como un sólido blanco, mezcla 1:1 de isómeros geométricos E y Z. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 7,52 – 7,38 (m, 2H), 7,34 – 7,26 (m, 1H), 7,24 – 7,11 (m, 2H), 4,32 – 4,13 (m, 1H), 3,46 – 3,36 (m, 1H, isómero 1), 3,31 – 3,24 (m, 1H, isómero 2), 2,90 – 2,74 (m, 4H y 1H, isómero 1), 2,70 – 2,62 (m, 1H, isómero 2), 2,32 – 2,22 (m, 1H, isómero 1), 2,21 – 2,13 (m, 1H, isómero 2), 2,06 – 1,97 (m, 1H, isómero 1), 1,94 – 1,84 (m, 1H, isómero 2), 1,83 – 1,75 (m, 1H), 1,06 – 0,93 (m, 4H), 0,90 – 0,77 (m, 1H), 0,50 – 0,35 (m, 2H), 0,16 – 0,02 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 514,3, RT 3,70 minutos (*Método 10*).

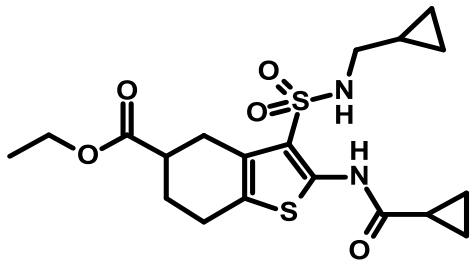
INTERMEDIARIO 53



2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxilato de etilo

El *intermediario 43* (4 g, 11,9 mmol) se dividió en 2 porciones iguales y cada una se suspendió en quinolina (15 ml) y se añadió polvo de cobre (555 mg, 8,73 mmol). Las mezclas se calentaron a 150 °C durante 1 h en el microondas. Las mezclas de reacción se combinaron y se diluyeron con DCM (250 ml) y se lavaron con solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 M (2 x 250 ml), seguido por solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (100 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se trituró con EtOAc se filtró para proporcionar el *compuesto d*el *título* (3,07 g, 88%) como un sólido gris. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,10 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,17 – 4,01 (m, 2H), 2,81 – 2,56 (m, 5H), 2,14 – 2,06 (m, 1H), 1,82 – 1,66 (m, 2H), 1,20 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 0,83 – 0,75 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 294,0, RT 1,26 minutos, 98% de pureza (*Método 6*).

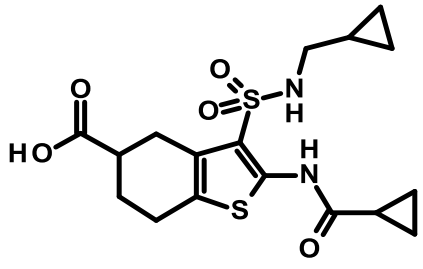
INTERMEDIARIO 54



2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxilato de etilo

El *intermediario 53* (2 g, 6,34 mmol, 93% de pureza) se suspendió en MeCN (120 ml) y se añadió ácido sulfoclorídico [7790-94-5] (1,45 ml, 21,8 mmol). La solución se calentó a 50 °C bajo nitrógeno durante 18 h. La solución se enfrió a 0 °C y ciclopropilmetanamina [2516-47-4] (4 ml, 46,1 mmol) se añadió gota a gota. El baño de hielo se retiró y la solución se agitó durante 30 minutos. Se añadió EtOAc (200 ml) y la mezcla se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (2 x 100 ml) y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-30% de EtOAc/heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,4 g, 52%) como un aceite ámbar que se solidificó para formar un sólido beige. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 10,44 (s, 1H), 7,94 (t, *J* 5,9 Hz, 1H), 4,18 – 4,02 (m, 2H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 2,80 – 2,63 (m, 6H), 2,14 – 2,05 (m, 1H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,81 – 1,71 (m, 1H), 1,21 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 0,96 – 0,85 (m, 4H), 0,82 – 0,73 (m, 1H), 0,39 – 0,32 (m, 2H), 0,10 – 0,05 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 449,0, RT 1,43 minutos, 99% de pureza (*Método 6*).

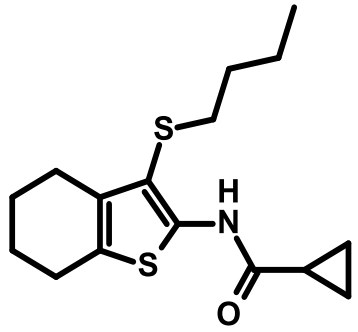
INTERMEDIARIO 55



Ácido 2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxílico

El *intermediario 54* (1,8 g, 4,22 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (10 ml) y se añadió solución de monohidrato de hidróxido de litio 2 M (6 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h y luego se enfrió a r.t. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se acidificó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,2 g, 71%) como un sólido beige. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 12,34 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 7,94 (t, *J* 5,7 Hz, 1H), 3,03 (dd, *J* 16,7, 5,0 Hz, 1H), 2,78 – 2,58 (m, 6H), 2,14 – 2,05 (m, 1H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,80 – 1,67 (m, 1H), 0,95 – 0,85 (m, 4H), 0,81 – 0,72 (m, 1H), 0,39 – 0,30 (m, 2H), 0,10 – 0,04 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 399,0, RT 1,24 minutos, 97% de pureza (*Método 6*).

INTERMEDIARIO 56

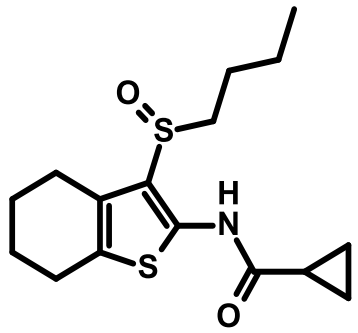


N-(3-Butilsulfanil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il)ciclopropanocarboxamida

A una solución del *intermediario 21* (930 mg, 3,43 mmoL) y anhídrido ciclopropanocarboxílico [33993-24-7] (634 mg, 4,11 mmoL) en EtOAc (120 ml) se añadió Pd en carbón 10%

(50% de humedad, 730 mg, 0,34 mmoL) y la mezcla de reacción se hidrogenó a r.t. y presión atmosférica durante 2 h. Se añadió Pd en carbón 10% adicional (50% de humedad, 730 mg, 0,34 mmoL) y la agitación continuó a r.t. durante 1 h. Se añadió Pd en carbón 10% (50% de humedad, 500 mg, 0,24 mmoL) y la agitación continuó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con EtOAc y la solución resultante se trató con trietilamina (1,43 ml, 10,3 mmoL) seguido por cloruro de ciclopropanocarbonilo [4023-34-1] (0,63 ml, 6,9 mmoL) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a r.t. durante 60 h. La mezcla se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y salmuera (10 ml) y la fase orgánica se secó, se filtró y se concentró *al vacío*. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 a 50% de DCM/heptano) para proporcionar el producto bruto que se disolvió en EtOAc (15 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml), solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (10 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 a 50% de EtOAc/heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (630 mg, 90% de pureza, 54%) como un sólido amarillo claro. δ_H (250 MHz, Cloroformo-*d*) 8,73 (s, 1H), 2,72 – 2,62 (m, 2H), 2,62 – 2,51 (m, 4H), 1,87 – 1,74 (m, 4H), 1,62 – 1,56 (m, 1H), 1,52 – 1,34 (m, 4H), 1,22 – 1,07 (m, 2H), 0,96 – 0,82 (m, 5H). LCMS $[M+H]^+$ 310, RT 1,45 minutos, 94% de pureza (*Método 11*).

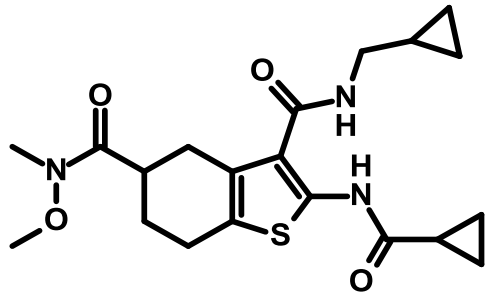
INTERMEDIARIO 57



N-(3-Butilsulfinil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il)ciclopropanocarboxamida

A una solución agitada del *intermediario 56* (660 mg, 1,9 mmoL) en DCM (12 ml) se añadió una solución de mCPBA (70% de pureza, 473 mg, 1,9 mmoL) en DCM (8 ml) a r.t. durante 1,5 h. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de sulfito de sodio (15 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de carbonato de potasio 1 M (20 ml), agua (15 ml), salmuera (15 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 a 50% de EtOAc/heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* como un aceite amarillo (576 mg, 92%). δ_H (250 MHz, Cloroformo-*d*) 11,23 (s, 1H), 3,15 – 2,79 (m, 2H), 2,71 – 2,58 (m, 2H), 2,58 – 2,43 (m, 1H), 2,26 – 2,07 (m, 1H), 1,93 – 1,64 (m, 6H), 1,68 – 1,40 (m, 3H), 1,16 – 1,03 (m, 2H), 0,96 (t, *J* 7,3 Hz, 3H), 0,94 – 0,80 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 326, RT 1,28 minutos, 100% de pureza (*Método 11*).

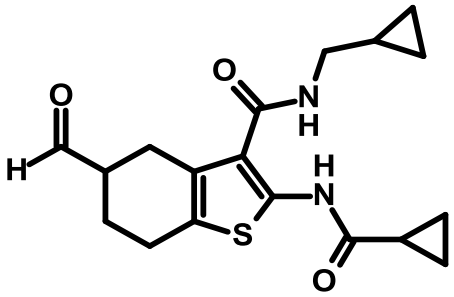
INTERMEDIARIO 58



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-metoxi-N5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida

El ejemplo 40 (4 g, 11,04 mmol) se suspendió en DCM (100 ml) y se añadieron EDCl (2,12 g, 11,04 mmol), metoxi(metil)amina (1,35 g, 22,07 mmol), trietilamina (2,23 g, 22,07 mmol) y DMAP catalítico (30 mg) a esta mezcla. La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h y la mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El residuo bruto se disolvió en solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (2 x 10 ml) y se extrajo con DCM (40 ml). La fase orgánica se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-50% de DCM /MeOH) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (3,0 g, 60%) como un sólido amarillo. δ_H (500 MHz, Cloruro de metileno-d_2) 12,11 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,29 – 3,22 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,97 – 2,83 (m, 2H), 2,82 – 2,70 (m, 2H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,89 – 1,76 (m, 1H), 1,65 (tt, *J* 7,9, 4,6 Hz, 1H), 1,09 – 0,98 (m, 3H), 0,90 – 0,81 (m, 2H), 0,60 – 0,44 (m, 2H), 0,29 – 0,18 (m, 2H). Falta un protón NH. LCMS $[M+H]^+$ 406,20, RT 1,78 minutos, 91,76% de pureza (*Método 12*).

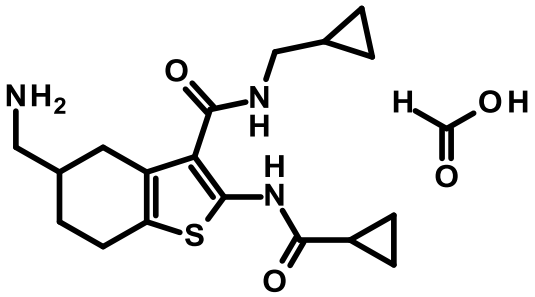
INTERMEDIARIO 59



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-formil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 58* (2,27 g, 5,6 mmol) se disolvió en DCM (70 ml) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 minutos. Hidrido[bis(2-metilpropil)]aluminio 1 M en hexano (11,2 ml, 11,20 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se retiró del baño de hielo seco y se inactivó mediante la adición de solución saturada de tartrato de sodio y potasio (100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,46 g, 75%) que se utilizó sin purificación adicional. LCMS [M+H]+ 347,20, RT 1,79 minutos, 80% de pureza (*Método 12*).

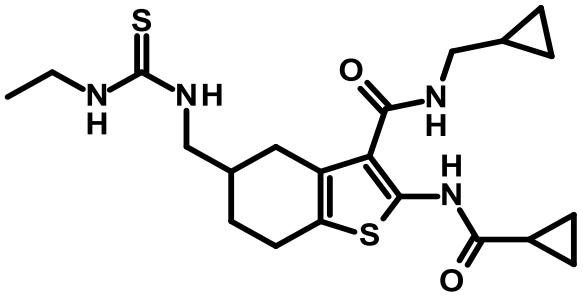
INTERMEDIARIO 60



5-(Aminometil)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida; ácido fórmico

Ejemplo 59 (300 mg, 0,83 mmol) se disolvió en MeOH (6 ml) y agua (3 ml) y se añadió ácido fórmico [64-18-6] (2,94 ml, 78,0 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió zinc [7440-66-6] (109 mg, 1,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C y se calentó a r.t. y se agitó durante 36 h y la mezcla de reacción se filtró, y el sólido se lavó con MeOH. El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el producto deseado que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-60% de MeOH en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (300 mg, 92%) como un sólido blanco. δ_H (250 MHz, Cloruro de metileno-d_2) 12,07 (s, 1H), 6,46 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,21 – 3,08 (m, 1H), 3,07 – 2,85 (m, 3H), 2,73-2,68 (m, 2H), 2,57 – 2,40 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,71 – 1,46 (m, 2H), 1,14 – 0,96 (m, 3H), 0,90-0,86 (m, 2H), 0,49-0,45 (m, 2H), 0,29-0,23 (m, 2H), como una sal formiato (1 equivalente).

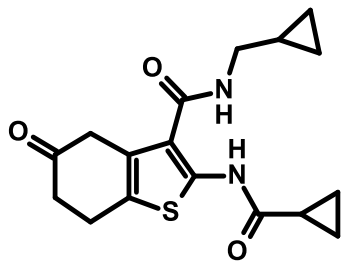
INTERMEDIARIO 61



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(etilcarbamotioilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una solución de isotiocianatoetano [542-85-8] (160,5 mg, 1,84 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a r.t. antes de la adición del *intermediario 60* (320 mg, 0,92 mmol). Se añadió trietilamina (128 µl, 0,92 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se agitó durante 18 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo pálido que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en heptano) para proporcionar el *compuesto del título* (369 mg, 90%) como un sólido blanco. δ_H (250 MHz, Cloruro de metileno-d_2) 12,16 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,80 (br s, 2H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,64 – 3,49 (m, 1H), 3,48 – 3,32 (m, 2H), 3,26 (dd, *J* 7,0, 5,5 Hz, 2H), 2,90 (dd, *J* 15,0, 4,9 Hz, 1H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,61 – 2,43 (m, 1H), 2,13-2,08 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,69-1,66 (m, 1H), 1,22 (t, *J* 7,5 Hz, 3H), 1,11 – 0,96 (m, 3H), 0,91 – 0,81 (m, 2H), 0,63 – 0,50 (m, 2H), 0,30-0,25 (m, 2H); 1H oscurecido con solvente.

INTERMEDIARIO 62

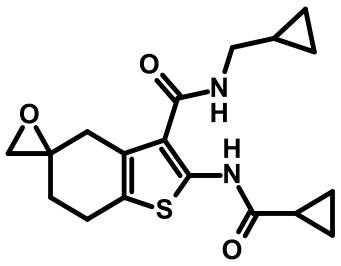


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-oxo-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxamida

Ejemplo 86 (420 mg, 1,12 mmol) se disolvió en THF y se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (7,81 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 3 h y luego se agitó a r.t. durante 18 h. La mezcla de reacción

se calentó durante 1 h adicional y la solución se enfrió a r.t. y el pH se ajustó a pH 9 con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-50% de EtOAc/isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (264 mg, 71%) como un sólido blancuzco. LCMS $[M+H]^+$ 333,2, RT 1,630 minutos, 92,8% de pureza (*Método 1*).

INTERMEDIARIO 63

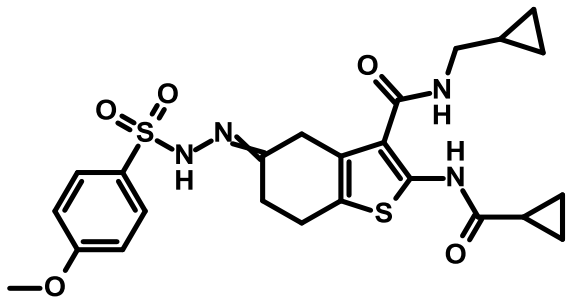


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)spiro[6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-5,2'-oxirane]-3-carboxamida

Yoduro de trimetilsulfoxonio [1774-47-6] (2,00 g, 9,09 mmol) se vertió en DMSO (13 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro de sodio [7646-69-7] (650 mg, 16,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. Después de 1,5 h, el *intermediario 62* (1,95 g, 5,87 mmol) y se añadió bromuro de tetrabutilamonio [1643-19-2] (200 mg, 0,620 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y ice (50 g) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío*

para proporcionar un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 100% de DCM a 95/5/0,5% de DCM/MeOH/NH_4OH) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,73 g, 85%) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ 347,11, RT 2,31 minutos, pureza 96,42% (*Método 9*).

INTERMEDIARIO 64

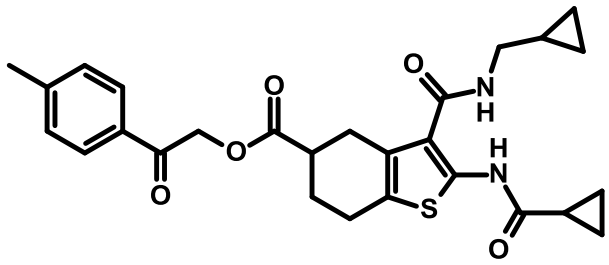


2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(4-metoxifenil)sulfonilhidrazono]-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 62* (200 mg, 0,6 mmol) se añadió a una solución de 4-metoxibencensulfonohidrazida [1950-68-1] (122 mg, 0,6 mmol) en MeOH (1,2 ml) y la suspensión se agitó bajo nitrógeno durante 60 h a 20 °C. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (10 ml) y los sólidos se recolectaron por filtración. Los sólidos se lavaron con MeOH (2 x 20 ml) y secaron al vacío a 40 °C durante 2 h para proporcionar el *compuesto d*el *título* (146 mg, 44%) como un polvo amarillo pálido. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 10,96 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 7,90 (t, *J* 5,5 Hz, 1H), 7,83 – 7,76 (m, 2H), 7,14 – 7,08 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,17 (t, *J* 6,2 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* 6,3 Hz, 2H), 2,49 – 2,44 (obs. m, 2H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,15 – 1,02 (m, 1H), 0,91 – 0,75 (m, 4H),

0,52 – 0,40 (m, 2H), 0,32 – 0,21 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 517,2, RT 1,87 minutos, 95% de pureza (*Método 12*).

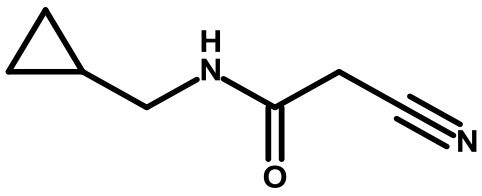
INTERMEDIARIO 65



2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxilato de [2-oxo-2-(p-tolil)etil]o

A una solución agitada de *Ejemplo 40* (100 mg, 0,28 mmol) en DMF (2 ml) se añadió carbonato de potasio (55 mg, 2,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y 2-bromo-1-(4-metilfenil)etanona [619-41-0] (65 mg, 0,3 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. El solvente se eliminó *al vacío* y el residuo restante se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 50 ml), salmuera (50 ml), se separaron, se secaron (Na_2SO_4) se filtraron y el solvente se eliminó *al vacío* para producir el compuesto del título bruto (120 mg, 62%) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ 517,10, RT 1,33 minutos, pureza 70,3% (*Método 11*).

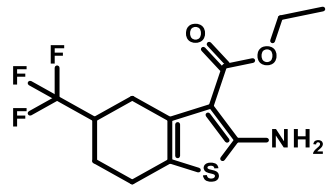
INTERMEDIARIO 66



2-Ciano-N-(ciclopropilmetil)acetamida

A ciclopropilmetilamina [2516-47-4] (3,63 g, 50,0 mmol) a 0 °C se añadió mcianoacetato de etilo [105-34-0] (2,50 g, 25,0 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos, y después de 45 minutos precipitó un sólido blanco. Se añadió 1:1 de Et_2O/isohexano (40 ml) a la mezcla de reacción que se agitó a 0 °C durante 10 minutos. El sólido se filtró y se lavó con una cantidad pequeña de isohexano para proporcionar el *compuesto d*el *título* (3,25 g, 95%) como un sólido blanco puro. δ_H (300 MHz, Cloroformo-*d*) 6,19 (s, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,19 (dd, *J* 7,3, 5,4 Hz, 2H), 1,10 – 0,90 (m, 1H), 0,66 – 0,52 (m, 2H), 0,26 (dt, *J* 6,2, 4,7 Hz, 2H).

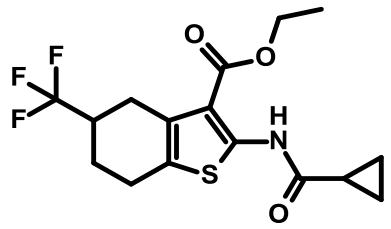
INTERMEDIARIO 67



2-amino-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una solución de 3-(trifluorometil)ciclohexanona [585-36-4] (0,50 g, 3,0 mmol) en EtOH (3 ml) se añadió cianoacetato de etilo [105-56-6] (0,37 g, 3,3 mmol) seguido por azufre [7704-34-9] (0,11 g, 3,4 mmol) y dietilamina (0,33 g, 4,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 1,5 h y la mezcla se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-15% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (717 mg, 81%) como un sólido blancuzco. LCMS $[M+H]^+$ 294,0, RT 1,532 minutos (*Método 4*).

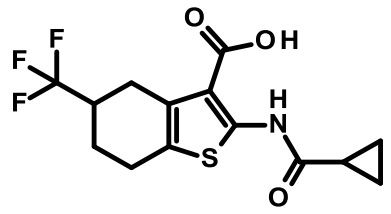
INTERMEDIARIO 68



2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

El *intermediario 67* (717 mg, 2,45 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se añadieron DIPEA (0,75 ml, 4,3 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo [4023-34-1] (0,22 ml, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~1 h antes de lavar con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera. La mezcla se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fase y la capa orgánica se concentró *al vacío* para producir una goma amarilla que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 10-50% de EtOAc/hexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,75 g, 85%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,17 (s, 1H), 4,32 (qd, *J* 7,1, 2,0 Hz, 2H), 3,13 (dd, *J* 16,6, 5,0 Hz, 1H), 2,85 – 2,65 (m, 3H), 2,65 – 2,54 (m, 1H), 2,12 (d, *J* 12,9 Hz, 1H), 2,04 (tt, *J* 7,4, 4,9 Hz, 1H), 1,63 (qd, *J* 11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,32 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,04 – 0,83 (m, 4H).

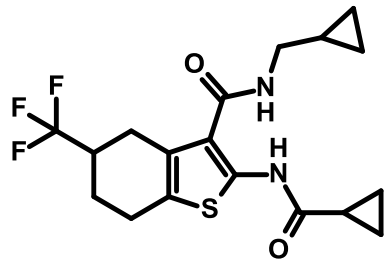
INTERMEDIARIO 69



Ácido 2-(Ciclopropanocarbonilamino)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

El *intermediario 68* (0,73 g, 2,0 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (7 ml) y una solución de monohidrato de hidróxido de litio [1310-66-3] (236 mg, 3,15 mmol, 56% de masa) en agua (1,5 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante ~16 h. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se disolvió en agua y se lavó con DCM (2 x). La fase acuosa se acidificó a <pH 2 mediante la adición de solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M y el precipitado resultante se filtró y se lavó con agua (2 x) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (665 mg, 99%) como un sólido blancuzco que se secó al aire. LCMS $[M-H]^-$ 332,0, RT 2,374 minutos (*Método 2*).

INTERMEDIARIO 70

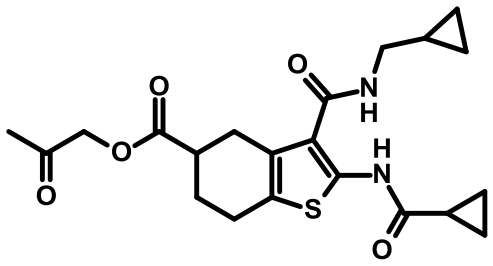


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Al *intermediario 69* (100 mg, 0,30 mmol) se añadió ciclopropilmetilamina [2516-47-4] (32 mg, 0,45 mmol) y una suspensión de EDCl (71,2 mg, 0,36 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante la noche antes de calentar a 40 °C durante ~1 h. La mezcla se diluyó con DCM (5 ml), se lavó con agua y se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fase antes de concentrar el

filtrado *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 10-50% de EtOAc/hexano) seguido por liofilización a partir de MeCN/agua para proporcionar el *compuesto d*el *título* (35 mg, 30%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 387,8, RT 2,637 minutos (*Método 2*).

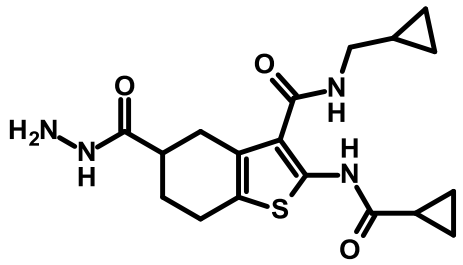
INTERMEDIARIO 71



2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxilato de acetonilo

El *Ejemplo 40* se disolvió en DMF (3 ml) y se añadieron trietilamina (0,046 ml, 0,33 mmol) y cloroacetona [78-95-5] (0,026 ml, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y el sólido resultante se filtró para proporcionar el *compuesto d*el *título* (80 mg, 63%) que se utilizó sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ 419,05, RT 1,38 minutos, pureza 91% (*Método 6*).

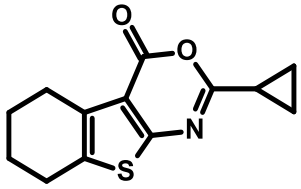
INTERMEDIARIO 72



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(hidrazinocarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *Ejemplo 40* (100 mg, 0,26 mmol) se disolvió en EtOH (3 ml) y se añadió hidrato de hidrazina (0,12 ml, 2,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 20 h. La mezcla se concentró *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (95 mg, 99%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 377,05, RT 1,13 minutos, pureza 100% (*Método 6*).

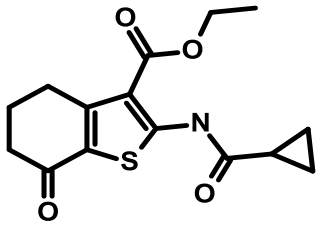
INTERMEDIARIO 73



2-Ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d][1,3]oxazin-4-ona

Al *intermediario 16* (200 mg, 0,75 mmol), DCM (4 ml) y DMF (0,01 ml) se añadió cloruro de oxalilo [79-37-8] (105 mg, 0,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 3 h antes de concentrar *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por LCMS de fase inversa (modo básico) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (200 mg, 107%) como un sólido beige. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 2,75 (dt, *J* 11,2, 6,0 Hz, 4H), 2,05 – 1,95 (m, 1H), 1,87 – 1,70 (m, 4H), 1,17 – 1,07 (m, 4H).

INTERMEDIARIO 74

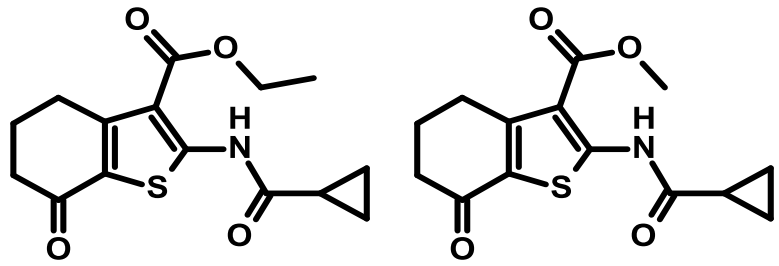


2-(ciclopropanocarbonilamino)-7-oxo-5,6-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A 2-amino-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo [96334-44-0] (506 mg, 2,12 mmol) se añadió DCM (15 ml) y DIPEA (1,1 ml, 6,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno antes de la adición del cloruro de ciclopropanocarbonilo [4023-34-1] (0,21 ml, 2,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a r.t. durante la noche. Se añadió DCM adicional (24 ml) para solubilizar la mezcla, seguido por un cloruro de ciclopropanocarbonilo adicional [4023-34-1] (0,21 ml, 2,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h antes de añadir más cloruro de ciclopropanocarbonilo [4023-34-1] (0,21 ml, 2,30 mmol), la mezcla se dejó agitar bajo nitrógeno durante la noche. Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo adicional [4023-34-1] (0,21 ml, 2,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h antes de la adición de cloruro de ciclopropanocarbonilo adicional [4023-34-1] (0,85 ml, 9,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 2 h. Se añadió agua (25 ml) a la mezcla de reacción, que se agitó vigorosamente durante 10 minutos. Se añadieron además agua (25 ml) y DCM (25 ml) y la capa orgánica se separó antes de lavar con salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó, se hizo pasar a través de una frita de separación de fase y se concentró *al vacío*

para producir un aceite marrón oscuro que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 20% de EtOAc/isohexano a 95% de EtOAc/isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (253 mg, 39%) como un sólido amarillo pálido. LCMS $[M+H]^+$ 308,8, RT 2,162 minutos, 100,0% de pureza (*Método 2*). LCMS $[M+H]^+$ 308,8, RT 2,205 minutos, 100,0% de pureza (*Método 3*).

INTERMEDIARIOS 74 y 75



Intermediario 74

2-(ciclopropanocarbonilamino)-7-oxo-5,6-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo

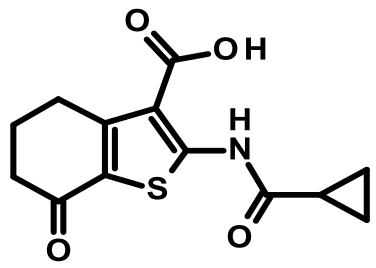
Intermediario 75

2-(ciclopropanocarbonilamino)-7-oxo-5,6-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxilato de metilo

A una solución agitada de ácido ciclopropanocarboxílico [1759-53-1] (1,00 g, 11,6 mmol) en DCM (3 ml) se añadió cloruro de oxalilo [79-37-8] (1,50 g, 11,61 mmol) seguido por DMF (1 gota). La reacción inmediatamente desarrolló gas y se agitó a r.t. durante 1 h para formar cloruro de ciclopropanocarbonilo [4023-34-1]. Una mezcla de 2-amino-7-oxo-5,6-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo y 2-amino-7-oxo-5,6-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxilato de metilo [96334-44-0] (*compuesto ASINEX disponible en el comercio 73% etilo y 27% metilo)* (Relación 0,73 : 0,27,

2,736 g) se disolvió con calentamiento en 1,4-dioxano (40 ml) y se añadió trietilamina (2,38 g, 23,2 mmol). En el enfriamiento el amino éster cae de la solución y la la solución de cloruro de ciclopropanocarbonilo bruto se añadió gota a gota durante 1 minuto a esta solución ~30 °C agitada. Después de 2 h a r.t., se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo adicional [4023-34-1] (364 mg, 3,48 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a r.t. La mezcla se concentró *al vacío* y los residuos se suspendió en EtOAc, se lavó con agua (2 x), solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M, solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (2 x) y agua (2 x). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y la mezcla se concentró *al vacío* para producir una mezcla bruta de los *productos del título de intermediario 74 y* el *intermediario 75* (2,84 g, 59%) como un sólido amarillo en una relación ~ 3:1. *200 mg se separaron por HPLC preparativa para proporcionar 45 mg y 15 mg de los intermediarios 74 & 75 respectivamente. Intermediario 74*: LCMS $[M+H]^+$ 308,8, RT 2,162 minutos, 100,0% de pureza (*Método 2*). LCMS $[M+H]^+$ 308,8, RT 2,205 minutos, 100,0% de pureza (*Método 3*). *Intermediario 75*: LCMS $[M+H]^+$ 294,6, RT 1,940 minutos, 100,0% de pureza (*Método 2*). LCMS $[M+H]^+$ 294,6, RT 1,868 minutos, 100,0% de pureza (*Método 3*).

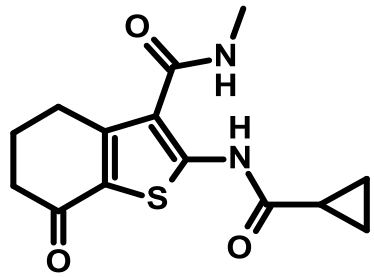
INTERMEDIARIO 76



Ácido 2-(Ciclopropanocarbonilamino)-7-oxo-5,6-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxílico

Una mezcla de los *intermediarios 74 y 75* (relación 3:1) (2,63 g, 8,66 mmol) se disolvió con calentamiento en 1,4-dioxano (40 ml). Monohidrato de hidróxido de litio [1310-66-3] (0,55 g, 13,0 mmol) se disolvió con calentamiento en agua (3 ml) y esta solución se añadió a la solución agitada de los *intermediarios 74 y 75*. La solución agitada se calentó a 60 °C durante 2 h seguido por 18 h a r.t. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h seguido por 40 °C durante 5 h. Además se añadió monohidrato de hidróxido de litio [1310-66-3] (0,18 g, 4,33 mmol, 0,5 eq) disuelto en agua (1 ml) y la solución se agitó durante 3 días a r.t. La reacción se calentó durante 4 h a 70 °C antes de eliminar el 1,4-dioxano bajo vacío. La mezcla se diluyó con solución de carbonato de sodio diluida y la suspensión se dividió con EtOAc. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se extrajo con solución de carbonato de sodio diluida y los extractos acuosos se combinaron con la solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M se añadió a los extractos acuosos hasta que el ácido precipitado de la solución. La suspensión resultante se filtró y los sólidos se lavaron con solución acuosa de ácido clorhídrico 0,2 M y se secaron bajo vacío para proporcionar el *compuesto d*el *título* (890 mg, 37%) como un sólido beige. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 13,68 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 3,05 (t, *J* 6,0 Hz, 2H), 2,49 – 2,45 (m, 2H), 2,19 – 1,98 (m, 3H), 1,02 – 0,91 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 280,7, RT 1,452 minutos, 96,8% de pureza (*Método 2*). LCMS $[M+H]^+$ 280,6, RT 0,600 minutos, 96,9% de pureza (*Método 3*).

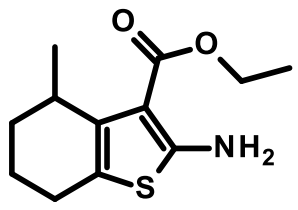
INTERMEDIARIO 77



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-metil-7-oxo-5,6-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxamida

A una suspensión del *intermediario 76* (320 mg, 1,15 mmol) en DCM (12 ml) se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol [123333-53-9] (263 mg, 1,72 mmol) seguido por EDCl (340 mg, 1,72 mmol). Después de agitar durante 10 minutos se añadió metilamina 2 M en THF (773 mg, 1,72 mmol, 0,86 ml) y la reacción se agitó a r.t. durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 100% de EtOAc en hexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (250 mg, 75%) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ 293,0, RT 1,092 minutos, 94,0% de pureza (*Método 4)*.

INTERMEDIARIO 78

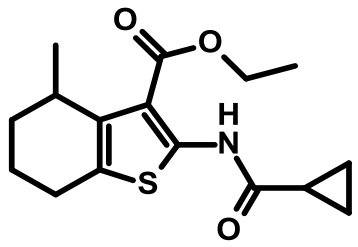


2-amino-4-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una solución de 2-metilciclohexanona [583-60-8] (1 g, 8,83 mmol) en EtOH (4 ml) se añadió cianoacetato de etilo [105-56-6] (1,10 g, 9,71 mmol), azufre [7704-34-9] (0,31 g, 9,71 mmol) y dietilamina [109-89-7] (0,973 g, 13,24 mmol).

La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 18 h, seguido por calentamiento a 50 °C durante 7 h y luego se dejó a r.t. durante la noche. El solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 10% de EtOAc en hexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (520 mg, 25%) como un sólido amarillo. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 7,23 (s, 2H), 4,27 – 4,07 (m, 2H), 3,22 – 3,10 (m, 1H), 2,47 – 2,32 (m, 2H), 1,87 – 1,62 (m, 3H), 1,61 – 1,47 (m, 1H), 1,26 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,09 (d, *J* 6,7 Hz, 3H).

INTERMEDIARIO 79

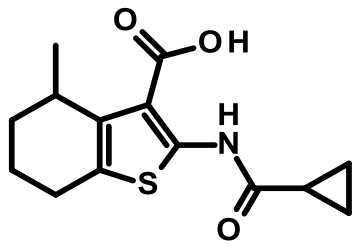


2-(ciclopropanocarbonilamino)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Cloruro de ciclopropanocarbonilo [4023-34-1] (0,22 ml, 2,4 mmol) se añadió a una solución del *intermediario 78* (520 mg, 2,17 mmol) y DIPEA (0,75 ml, 4,3 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h, antes de diluir con DCM (10 ml) y lavar con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (2 x 20 ml). La mezcla se hizo pasar a través de un cartucho separador de fase y la fase orgánica se concentró *al vacío*. El producto bruto se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía flash en sílice (elución por gradiente con 10% - 40% de EtOAc en *isohexano*) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (676 mg, 101%) como un sólido de color crema. δ_H (300 MHz, DMSO-

d_6) 11,23 (s, 1H), 4,22-4,41 (m, 2H), 3,24-3,31 (m, 1H), 2,54-2,68 (m, 2H), 1,94-2,03 (m, 1H), 1,58-1,84 (m, 4H), 1,33 (t, 3H, *J* 7,1 Hz), 1,12 (d, 3H, *J* 6,8 Hz), 0,84-0,96 (m, 4H).

INTERMEDIARIO 80

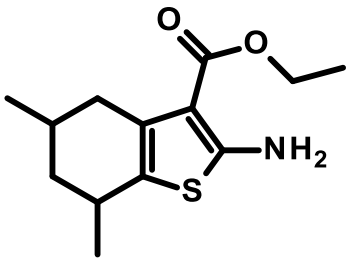


Ácido 2-(Ciclopropanocarbonilamino)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

Monohidrato de hidróxido de litio [1310-66-3] (236 mg, 3,15 mmol) en agua (1,5 ml) se añadió a una solución del *intermediario 79* (646 mg, 2,10 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 6,5 h, antes de enfriar a r.t. y agitar durante la noche. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 6 h adicionales antes de enfriar a r.t. durante la noche. Se añadió otra porción de monohidrato de hidróxido de litio [1310-66-3] (80 mg, 1,91 mmol) en agua (0,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a r.t. y se concentró *al vacío* antes de diluir con agua (30 ml) y lavar con DCM (2 x 20 ml). La fase acuosa se acidificó a ~pH 5 con solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M. El sólido crema formado se filtró y se lavó con agua seguido por *isohexano* y se secó bajo vacío para proporcionar el *compuesto d*el *título* (454 mg, 77%) como un sólido de color crema. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 13,12 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 2,51-2,65 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 1H), 1,66-1,82 (m, 4H), 1,58-1,63 (m, 1H), 1,12 (d, 3H, *J*

6,8 Hz), 0,85-0,93 (m, 4H).

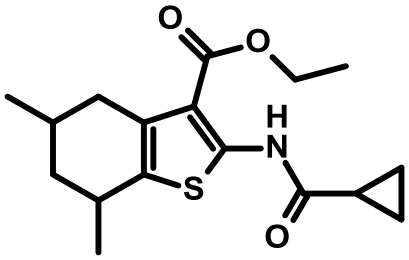
INTERMEDIARIO 81



2-amino-5,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Se añadió morfolina [110-91-8] (1,04 ml, 11,7 mmol) a una suspensión de 3,5-dimetilciclohexanona [2320-30-1] (1,12 ml, 7,76 mmol), azufre [7704-34-9] (274 mg, 8,55 mmol) y cianoacetato de etilo [105-56-6] (0,91 ml, 8,5 mmol) en EtOH (30 ml). La reacción se agitó a r.t. durante la noche. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante la noche seguido por 6 h adicionales a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a r.t. y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró *al vacío*, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 1% - 10% de EtOAc en *isohexano*) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,23 g, 63%) como un sólido cremoso. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 7,18 (s, 2H), 4,15 (q, 2H, *J* 7,1 Hz), 2,84 (dd, 1H, *J* 17,2, 5,0 Hz), 2,64-2,74 (m, 1H), 2,00 (ddd, 1H, *J* 17,4, 11,2, 3,3 Hz), 1,80-1,85 (m, 1H), 1,64-1,77 (m, 1H), 1,24 (t, 3H, *J* 7,1 Hz), 1,08 (d, 3H, *J* 6,8 Hz), 1,00 (d, 3H, *J* 6,5 Hz), 0,91-0,99 (m, 1H).

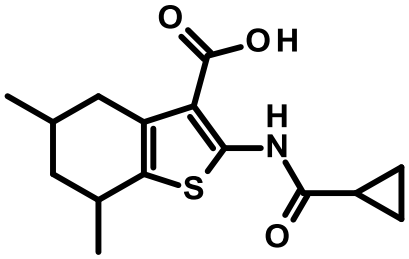
INTERMEDIARIO 82



2-(ciclopropanocarbonilamino)-5,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Cloruro de ciclopropanocarbonilo [4023-34-1] (0,49 ml, 5,3 mmol) se añadió a una solución del *intermediario 81* (1,23 g, 4,85 mmol) y DIPEA (1,7 ml, 9,8 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h, se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (20 ml). La mezcla se hizo pasar a través de un cartucho separador de fase y la fase orgánica se concentró al vacío para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía flash en sílice (elución por gradiente con 1% - 10% de EtOAc en *isohexano*) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,43 g, 91%) como un sólido de color crema. δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 11,17 (s, 1H), 4,30 (q, 2H, *J* 7,1 Hz), 2,94 (dd, 1H, *J* 17,2, 5,0 Hz), 2,77-2,89 (m, 1H), 2,11 (ddd, 1H, *J* 17,1, 11,2, 3,0 Hz), 1,95-2,04 (m, 1H), 1,83-1,90 (m, 1H), 1,69-1,82 (m, 1H), 1,32 (t, 3H, *J* 7,1 Hz), 1,19 (d, 3H, *J* 6,8 Hz), 1,03 (d, 3H, *J* 6,6 Hz), 0,98-1,06 (m, 1H), 0,85-0,96 (m, 4H).

INTERMEDIARIO 83

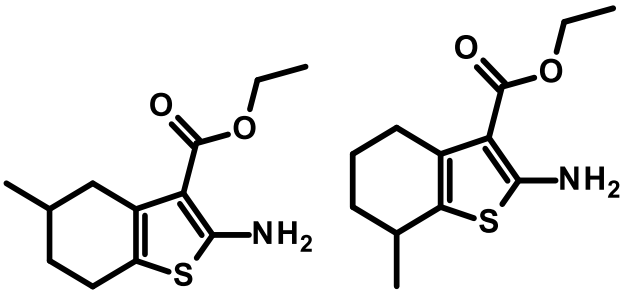


Ácido 2-(Ciclopropanocarbonilamino)-5,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

Se añadió monohidrato de hidróxido de litio [1310-66-3] (500 mg, 6,67 mmol) en agua (5 ml) a una solución del *intermediario 82* (1,43 g, 4,43 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante la noche antes de enfriar a r.t., diluir con agua (30 ml) y lavar con EtOAc (2 x 20 ml). La fase acuosa se acidificó a ~pH 5 con solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M. Un sólido de color durazno formado que se filtró y se lavó con agua e *isohexano* antes de secar *al vacío*. El sólido obtenido se añadió a los lavados de EtOAc que se lavaron con la fase acuosa ácida. La fase acuosa ácida se extrajo con EtOAc (20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío* a un sólido durazno (1,40 g) que se disolvió parcialmente en EtOAc y se trituró con *isohexano* para proporcionar un polvo de color crema, que se lavó con *isohexano* y se secó. La trituración de los licores madre con *isohexano* proporcionó un compuesto adicional; *compuesto d*el *título* total (1,07 g, 82%). δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 13,07 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 2,98 (dd, 1H, *J* 17,3, 4,9 Hz), 2,78-2,90 (m, 1H), 2,09 (ddd, 1H, *J* 17,1, 11,3, 2,9 Hz), 1,90-1,99 (m, 1H), 1,83-1,89 (m, 1H), 1,69-1,82 (m, 1H), 1,18 (d, 3H, *J* 6,8 Hz), 0,95-1,04 (m, 1H), 1,02 (d, 3H, *J* 6,6 Hz), 0,85-

0,93 (m, 4H).

INTERMEDIARIOS 84 y 85



Intermediario 84

2-amino-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

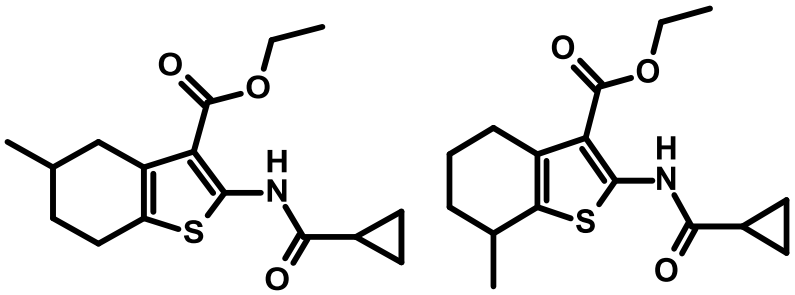
Intermediario 85

2-amino-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Morfolina [110-91-8] (1,2 ml, 14 mmol) se añadió a una suspensión de 3-metilciclohexanona [591-24-2] (1,1 ml, 8,7 mmol), azufre [7704-34-9] (304 mg, 9,48 mmol) y cianoacetato de etilo [105-56-6] (1,01 ml, 9,47 mmol) en EtOH (30 ml). La reacción se agitó a r.t. durante 30 minutos y se dejó agitar a r.t. durante la noche antes de calentar a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a r.t. y se concentró *al vacío*, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con salmuera (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 1% - 10% de EtOAc en *isohexano*) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,78 g, 86%) como un sólido blancuzco que fue una mezcla ~6:1 de 2 compuestos 5-:7- metil isómeros. 5-isómero del *intermediario 84* mayor: δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 7,17 (s, 2H), 4,15 (qd, 2H, *J* 7,1, 0,6 Hz), 2,82 (ddd, 1H, *J* 17,3,

5,0, 0,7 Hz), 2,47-2,42 (m, 2H), 2,07 (ddt, 1H, *J* 17,2, 9,7, 2,2 Hz), 1,84-1,63 (m, 2H), 1,37-1,27 (m, 1H), 1,24 (t, 3H, *J* 7,1Hz), 1,00 (d, 3H, *J* 6,6 Hz). 7-isómero del *intermediario 85* menor: δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 7,19 (s, 2H), 4,14 (q, 2H, *J* 7,1Hz), 2,70-2,60 (m, 2H), 1,92-1,61 (m, 3H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,24 (t, 3H, *J* 7,1 Hz), 1,10 (d, 3H, *J* 6,8 Hz); 1 protón está oscurecido.

INTERMEDIARIOS 86 y 87



Intermediario 86

2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

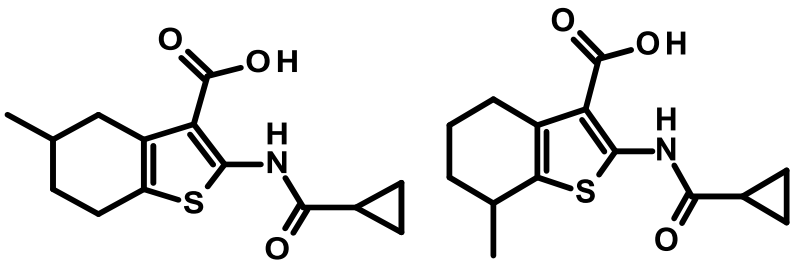
Intermediario 87

2-(ciclopropanocarbonilamino)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Cloruro de ciclopropanocarbonilo [4023-34-1] (0,76 ml, 8,2 mmol) se añadió a una solución de una mezcla 6: 1 del *intermediario 84* y el *intermediario 85* (1,78 g, 7,42 mmol) y DIPEA (2,6 ml, 15 mmol) en DCM (20 ml) y la reacción se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (20 ml). La mezcla se hizo pasar a través de un cartucho separador de fase y la fase orgánica se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 1% - 10% de EtOAc en *isohexano*)

para proporcionar el producto que se recristalizó en EtOAc/isohexano para proporcionar el *compuesto d*el *título* (141 mg, 0,459 mmol) como un sólido blanco de la mezcla 30:1 de 5-:7- metil isómeros. El licor madre se evaporó, se redisolvió en EtOAc, se sembró con el producto y se dejó cristalizar durante la noche. El sólido se lavó con *isohexano* y se secó al aire para proporcionar producto adicional (0,52 g) como un sólido blanco, mezcla ~30:1 de 5-:7- metil isómeros; mezcla 30:1 total de los *compuestos d*el *título de los intermediarios 86 y 87* (0,66 g, 29%). Los licores madre se evaporaron a un sólido crema (1,495 g) para proporcionar una mezcla ~4:1 de 5-:7- metil isómero. *Compuesto d*el *título mayor, intermediario 86*: δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,17 (s, 1H), 4,26-4,34 (m, 2H), 2,92 (dd, 1H, *J* 17,2, 5,1 Hz), 2,54-2,68 (m, 2H), 2,15-2,23 (m, 1H), 1,96-2,03 (m, 1H), 1,70-1,86 (m, 2H), 1,29-1,39 (m, 1H), 1,32 (t, 3H, *J* 7,1 Hz), 1,03 (d, 3H, *J* 6,6 Hz), 0,86-0,94 (m, 4H).

INTERMEDIARIOS 88 y 89



Intermediario 88

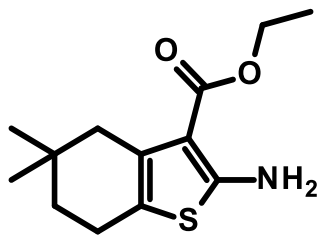
Ácido 2-(Ciclopropanocarbonilamino)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

Intermediario 89

Ácido 2-(Ciclopropanocarbonilamino)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

Monohidrato de hidróxido de litio [1310-66-3] (240 mg, 3,20 mmol) en agua (2 ml) se añadió a una solución de 30:1 el *intermediario 86* y el *intermediario 87* (623 mg, 2,03 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante la noche. La reacción se enfrió a r.t. y se concentró *al vacío* para producir el producto bruto que se trató con agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M (5 ml) y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El sólido obtenido se disolvió parcialmente en EtOAc y se trituró con *isohexano*, para proporcionar un polvo color terracota que se lavó con *isohexano* y se secó bajo una corriente de aire para proporcionar el *compuesto d*el *título* (469 mg, 82%) como una mezcla de ~30:1 del producto de *intermediario 88* 5-Me y el *intermediario 89* 7-Me. *Compuesto d*el *título mayor, Intermediario 88:* δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 13,05 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 2,95 (dd, 1H, *J* 17,3, 5,0 Hz), 2,53-2,67 (m, 2H), 2,17 (dd, 1H, *J* 17,1, 10,0 Hz), 1,89-1,97 (m, 1H), 1,79-1,84 (m, 1H), 1,68-1,78 (m, 1H), 1,27-1,38 (m, 1H), 1,02 (d, 3H, *J* 6,6 Hz), 0,84-0,93 (m, 4H).

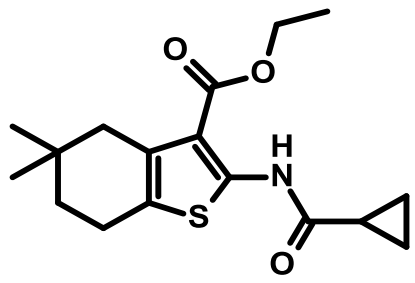
INTERMEDIARIO 90



2-amino-5,5-dimetil-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una solución de 3,3-dimetilciclohexan-1-ona [2979-19-3] (500 mg, 3,96 mmoL) y cianoacetato de etilo [105-56-6] (493 mg, 4,36 mmoL) en EtOH (15 ml) se añadió morfolina [110-91-8] (0,5 ml, 5,9 mmoL) seguido por azufre [7704-34-9] (140 mg, 4,4 mmoL) y la suspensión resultante se agitó a r.t. bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 20 h antes de calentar a 50 °C durante 4,5 h. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se dividió entre EtOAc (15 ml) y agua (10 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 a 50% de EtOAc en heptano), seguido por purificación adicional por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 a 100% de DCM en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (555 mg, 55%) como un sólido blancuzco. δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 5,89 (s, 2H), 4,27 (q, *J* 7,1 Hz, 2H), 2,61 – 2,39 (m, 4H), 1,54 (t, 2H, parcialmente oscurecido por agua), 1,34 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 0,98 (s, 6H). LCMS $[M+H]^+$ 254, RT 1,51 minutos, 100% de pureza (*Método 6*).

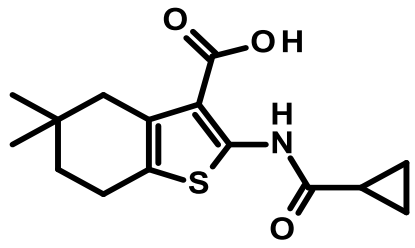
INTERMEDIARIO 91



2-(ciclopropanocarbonilamino)-5,5-dimetil-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una solución del *intermediario 90* (250 mg, 0,99 mmoL) y trietilamina (0,2 ml, 1,5 mmoL) en DCM (5 ml) enfriada a 0 °C se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo [4023-34-1] (0,12 ml, 1,28 mmoL) y la solución se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 15 minutos la mezcla se diluyó con DCM (15 ml) y se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM adicional (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (400 mg, cuantitativo, 80% de pureza) como un sólido marrón claro. δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 11,46 (s, 1H), 4,34 (q, *J* 7,1 Hz, 2H), 2,64 (t, *J* 6,4 Hz, 2H), 2,55 (s, 2H), 1,69 – 1,61 (m, 1H), 1,59 – 1,50 (m, 2H, parcialmente oscurecido por el pico de agua), 1,40 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,17 – 1,10 (m, 2H), 0,98 (s, 6H), 0,95 – 0,88 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 322, $[M+Na]^+$ 344, RT 1,66 minutos, 100% de pureza (*Método 6*).

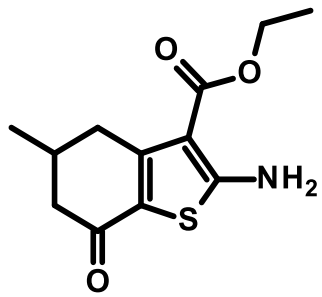
INTERMEDIARIO 92



Ácido 2-(Ciclopropanocarbonilamino)-5,5-dimetil-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxílico

A una suspensión del *intermediario 91* (320 mg, 1 mmoL) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (3 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio [1310-66-3] (84 mg, 2 mmoL) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de calentar durante 2 h la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se diluyó con agua (2 ml). La solución se acidificó con solución acuosa de ácido clorhídrico 0,2 M hasta pH 4-5 y el precipitado blancuzco se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó en el horno al vacío a 40 °C durante la noche para proporcionar el *compuesto d*el *título* (310 mg, cuantitativo) como un sólido blancuzco. δ_H (250 MHz, Cloroformo-*d*) 11,27 (s, 1H), 2,72 – 2,56 (m, 4H), 1,80 – 1,63 (m, 1H), 1,57 (t, *J* 6,3 Hz, 2H), 1,22 – 1,11 (m, 2H), 1,04 – 0,89 (m, 8H). LCMS $[M+H]^+$ 294, RT 1,37 minutos, 98% de pureza (*Método 6*).

INTERMEDIARIO 93

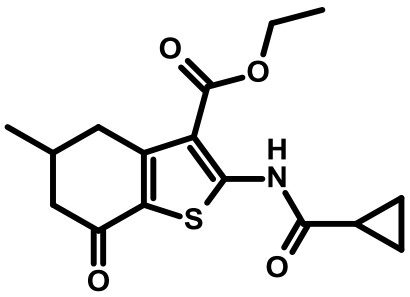


2-amino-5-metil-7-oxo-5,6-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una solución de 5-metilciclohexano-1,3-diona [4341-24-6] (2,46 g, 19,5 mmol, 2,66 ml) en EtOH (10 ml) se añadió cianoacetato de etilo [105-56-6] (2,42 g, 21,4 mmol), azufre [7704-34-9] (0,69 g, 21,4 mmol) y trietilamina (2,96 g, 29,2 mmol, 4,07 ml). La reacción se agitó a r.t. durante 18 h antes de calentar a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó

por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 30% de EtOAc en hexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,28 g, 26%). δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 8,20 (s, 2H), 4,24 (q, *J* 7,1 Hz, 2H), 3,23 (dd, *J* 17,8, 3,7 Hz, 1H), 2,48 – 2,30 (m, 2H), 2,30 – 2,13 (m, 2H), 1,29 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,06 (d, *J* 5,9 Hz, 3H).

INTERMEDIARIO 94

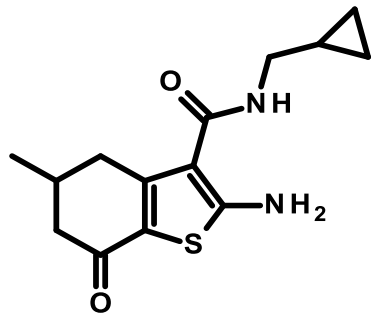


2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-metil-7-oxo-5,6-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una solución del *intermediario 93* (1,28 g, 4,80 mmol) y trietilamina (1 ml, 7,18 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo [4023-34-1] (0,6 ml, 6,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h, antes de diluir con DCM (20 ml). Se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 M (20 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional (2 x 10 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,8 g, 99%, ~85% de pureza) como un sólido rojo/marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 11,73 (s, 1H), 4,41 (q, *J* 7,1 Hz, 2H), 3,41 - 3,28 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,54 (dd, *J* 17,7, 10,1 Hz, 1H), 2,41 - 2,32 (m, 1H), 2,27 (dd, *J* 16,0, 12,0 Hz, 1H), 1,70 (tq, *J* 8,8, 4,5 Hz, 1H), 1,43 (t, *J* 7,1 Hz, 3H),

1,24 - 1,18 (m, 2H), 1,16 (d, *J* 6,5 Hz, 3H), 1,06 - 0,96 (m, 2H).

INTERMEDIARIO 95



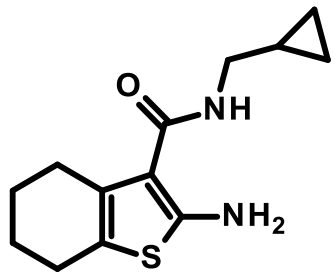
2-Amino-N-(ciclopropilmetil)-5-metil-7-oxo-5,6-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 94* (85% de pureza, 1,8 g, 4,76 mmol) se disolvió en una solución de MeOH (10 ml) y solución acuosa de NaOH 2 M (4,5 ml) y se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar a r.t., la mezcla se dejó reposar durante el fin de semana, antes de la adición de solución acuosa de NaOH 4 M (1,25 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó a enfriar a r.t. y el Se eliminó MeOH *al vacío*. La mezcla de reacción se acidificó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar ácido *2-amino-5-metil-7-oxo-5,6-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxílico* (1,4 g, 78%) como un sólido marrón oscuro que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EDCl (640 mg, 3,34 mmol) se añadió a una solución de 1-ciclopropilmetanamina [2516-47-4] (0,29 ml, 3,34 mmol) y

ácido *2-amino-5-metil-7-oxo-5,6-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxílico* (500 mg, 2,22 mmol) en DCM (25 ml). La solución se agitó a r.t. durante 16 h, antes de la adición de 1-ciclopropilmetanamina [2516-47-4] (0,29 ml, 3,34 mmol) seguido por EDCI (640 mg, 3,34 mmol) y agitación durante 4 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se vertió en la solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (20 ml). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 30 - 80% de EtOAc/Heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (210 mg, 27%, 80% de pureza) como un sólido amarillo brillante. δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 5,67 (s, 1H), 3,30 – 3,24 (m, 2H), 3,05 (dd, *J* 15,3, 3,9 Hz, 1H), 2,61 (d, *J* 15,4 Hz, 1H), 2,54 – 2,38 (m, 2H), 2,36 – 2,26 (m, 1H), 1,19 (d, *J* 6,4 Hz, 3H), 1,07 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,28 (q, *J* 4,9 Hz, 2H).

INTERMEDIARIO 96

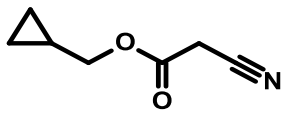


2-Amino-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución de N1-ciclopropilmetil-2-cianoacetamida [114153-25-2] (98%, 660 mg, 4,68 mmol) y ciclohexanona [108-94-1] (0,53 ml, 5,11 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió morfolina [110-91-8] (0,61 ml, 7,05 mmol) y azufre [7704-34-9] (165 mg, 5,15 mmol). La mezcla de reacción amarilla

se agitó durante el fin de semana a r.t., antes de calentar a 60 °C durante 4 h y luego 50 °C durante 16 h. El solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se disolvió en EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml) seguido por salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 30 - 60% de EtOAc/heptano) seguido por purificación por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 3% de MeOH) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (400 mg, 27%) como un sólido amarillo, el material se usó sin purificación adicional en la próxima etapa. TLC (1:1 EtOAc/heptano) DP Rf=0,34. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 6,79 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 6,59 (s, 2H), 3,10 – 3,03 (m, 2H), 2,58 (t, *J* 5,7 Hz, 2H), 2,45 (t, *J* 5,8 Hz, 2H), 1,78 – 1,62 (m, 4H), 1,05 – 0,95 (m, 1H), 0,43 – 0,36 (m, 2H), 0,22 – 0,16 (m, 2H).

INTERMEDIARIO 97

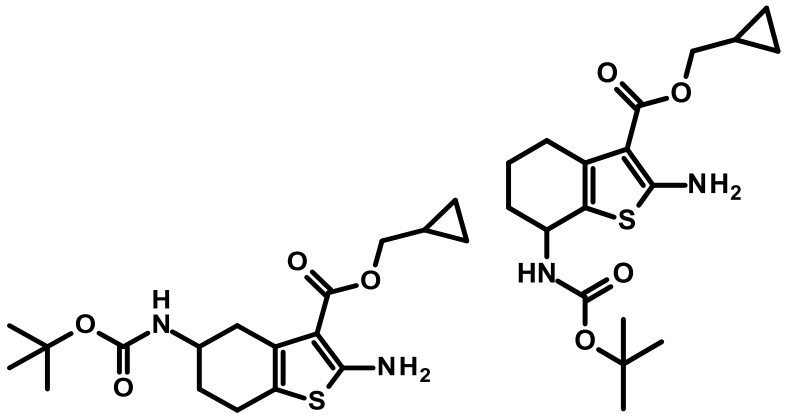


2-cianoacetato de Ciclopropilmetilo

Se disolvió ácido cianoacético [372-09-8] (1,00 g, 12 mmol) en ciclopropanometanol [2516-33-8] (4,20 g, 58 mmol) y se añadió ácido clorhídrico (42 mg, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h. La mezcla se calentó a 90 °C durante ~2 h antes de enfriar a r.t. y concentrar *al vacío*. El producto bruto se dividió entre agua y EtOAc, la fase orgánica se lavó con solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se concentró *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el

título (1,58 g, 98%) como un aceite amarillo pálido. δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 4,03 (s, 2H), 3,96 (d, *J* 7,3 Hz, 2H), 1,16 – 1,02 (m, 1H), 0,58 – 0,49 (m, 2H), 0,34 – 0,25 (m, 2H).

INTERMEDIARIO 98 y 99



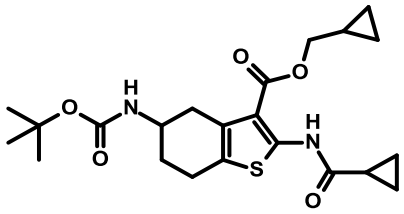
2-amino-5-(ter-butoxicarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de Ciclopropilmetilo

l 2-amino-7-(ter-butoxicarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de cCiclopropilmetilo

3-N-Boc-aminociclohexanona [885280-38-6] (2,55 g, 11,4 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (20 ml). El *intermediario 97* (1,58 g, 11,4 mmol), morfolina [110-91-8] (1,50 g, 17,0 mmol) y azufre [7704-34-9] (0,40 g, 12,5 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~2 h. La mezcla se calentó a 60 °C durante ~3 h, luego a r.t. durante la noche, seguido por calentamiento a 70 °C durante 4 horas adicionales, luego a r.t. durante la noche. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 5 - 50% de EtOAc/hexano) para proporcionar *compuesto d*el *título* 5-isómero el *intermediario 98* (2,34 g, 56%) y *compuesto d*el *título* 7-isómero el *intermediario 99* (0,73 g, 18%). *Compuesto del título del intermediario 98:*

LCMS $[M+H]^+$ 367,2, $[M+Na]^+$ 389,2, RT 2,424 minutos, 88,8% de pureza (*Método 1*). *Compuesto del título del intermediario 99:* δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 7,38 – 7,05 (m, 3H), 4,44 (s, 1H), 3,97 (dd, *J* 7,3, 3,3 Hz, 2H), 2,58 (s, 2H), 1,96 – 1,74 (m, 2H), 1,69 – 1,57 (m, 2H), 1,40 (d, *J* 3,89 Hz, 9H), 1,22 – 1,09 (m, 1H), 0,58 – 0,43 (m, 2H), 0,38 – 0,23 (m, 2H).

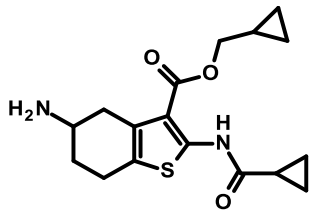
INTERMEDIARIO 100



5-(ter-butoxicarbonilamino)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de ciclopropilmetilo

El *intermediario 98* (2,34 g, 6,37 mmol) se disolvió en DCM (50 ml) y se añadieron DIPEA (1,65 g, 12,75 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo [4023-34-1] (0,75 g, 7,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~4 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fase, y la capa orgánica se concentró *al vacío.* El residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 5 - 50% de EtOAc/hexano) para proporcionar el producto, un sólido blancuzco que se recristalizó en EtOAc/hexano para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,8 g, 65%) como agujas blancas. LCMS $[M+H]^+$ 435,2, RT 2,968 minutos, 100,0% de pureza (*Método 3*). LCMS $[M+H]^+$ 435,2, RT 2,945 minutos, 100,0% de pureza (*Método 2*).

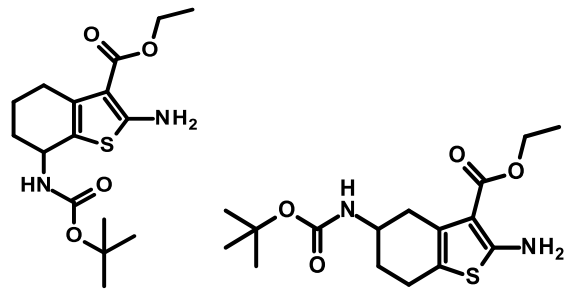
INTERMEDIARIO 101



5-amino-2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de ciclopropilmetilo

El *intermediario 100* (1,80 g, 4,14 mmol) se disolvió en DCM (12 ml) y se añadió TFA (11,95 g, 104,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~1 h antes de concentrar *al vacío*. El residuo se dividió entre 5% de MeOH/DCM y solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fase y la capa orgánica se concentró *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,40 g, 101%). LCMS $[M+H]^+$ 335,0, RT 1,402 minutos, 100,0% de pureza (*Método 4*).

INTERMEDIARIOS 102 y 24



Intermediario 102

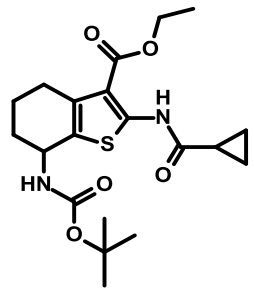
2-amino-7-(ter-butoxicarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

2-amino-5-(ter-butoxicarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una mezcla de *N*-(3-oxociclohexil)carbamato de *ter*-butilo [885280-38-6] (4 g, 18,7 mmol), azufre [7704-34-9] (0,722

g, 22,5 mmol) y cianoacetato de etilo [105-56-6] (2,75 g, 24 mmol) en EtOH (40 ml) se añadió trietilamina (5,22 ml, 37,5 mmol). Después de agitar a r.t. durante 16 h la mezcla de reacción se concentró *al vacío*. Al residuo se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 5% a 40% de EtOAc en heptano) para proporcionar el *7-isómero compuesto del título del intermediario 102* (700 mg, 11%) y el *5-isómero compuesto del título del intermediario 102a* (4,5 g, 70%) como sólidos blancos. *7-isómero compuesto del título del intermediario 102:* δ_H (500 MHz, CD_3OD) 4,29 – 4,16 (m, 2H), 3,75 – 3,65 (m, 1H), 3,10 (dd, *J* 17,0, 5,0 Hz, 1H), 2,66 – 2,51 (m, 2H), 2,44 (dd, *J* 17,1, 9,2 Hz, 1H), 2,05 – 1,93 (m, 1H), 1,73 – 1,63 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,32 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 341,10, $[M+Na]^+$ 361,10, RT 1,35 minutos, 100% de pureza (*Método 6*). *5-isómero compuesto del título del intermediario 102a :* δ_H (500 MHz, CD_3OD) 4,58 – 4,48 (m, 1H), 4,22 (q, *J* 7,1 Hz, 2H), 2,76 – 2,58 (m, 2H), 2,01 – 1,92 (m, 1H), 1,92 – 1,80 (m, 1H), 1,77 – 1,64 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,32 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 341, $[M+Na]^+$ 363,10, RT 1,38 minutos, 98% de pureza (*Método 6*).

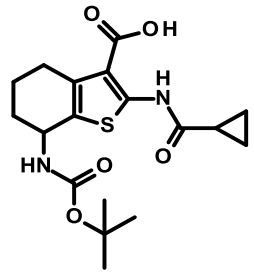
INTERMEDIARIO 103



7-(ter-butoxicarbonilamino)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una solución de mezcla del *intermediario 102* (710 mg, 2,08 mmol) y DIPEA (0,72 ml, 4,17 mol) en DCM (20 ml) a 0 °C se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo [4023-34-1] (0,28 ml, 3,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 2 h antes de diluir con DCM (30 ml). Se añadió agua (20 ml) y las capas se separaron, se extrajeron con DCM (2 x 10 ml) y se lavaron con solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M (20 ml), solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (20 ml) y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (850 mg, 100%) como un sólido amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 4,73 – 4,67 (m, 1H), 4,36 (q, *J* 7,1 Hz, 2H), 2,85 – 2,71 (m, 2H), 2,06 – 1,89 (m, 2H), 1,86 – 1,80 (m, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,38 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,05 – 1,01 (m, 2H), 1,00 – 0,95 (m, 2H). LCMS $[M+Na]^+$ 431,10, RT 1,56 minutos, 92% de pureza (*Método 6*).

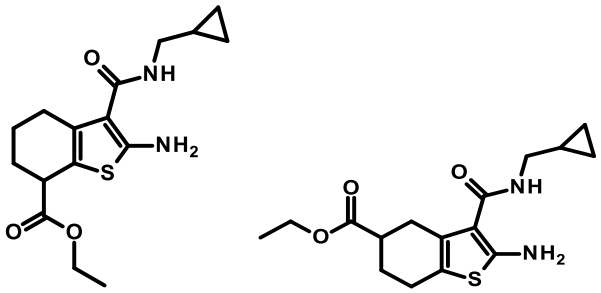
INTERMEDIARIO 104



Ácido 7-(*ter*-Butoxicarbonilamino)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

El *intermediario 103* (850 mg, 2,08 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (20 ml) y se añadió monohidrato de hidróxido de litio 2 M [1310-66-3] (2,6 ml, 5,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. Se extrajo 1,4-Dioxano *al vacío* y el residuo se acidificó con solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M. El sólido resultante se filtró para proporcionar el *compuesto d*el *título* (710 mg, 90%) que se secó y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 4,75 – 4,61 (m, 1H), 2,90 – 2,74 (m, 2H), 2,09 – 1,86 (m, 2H), 1,84 – 1,65 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,06 – 0,91 (m, 4H). LCMS $[M+Na]^+$ 403,05, RT 1,3 minutos, 95% de pureza (*Método 6*).

INTERMEDIARIOS 105 y 106



Intermediario 105

2-amino-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-7-carboxilato de etilo

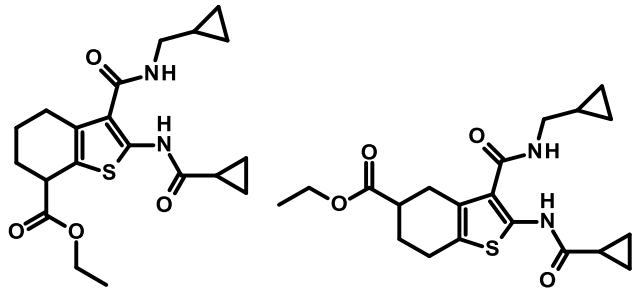
Intermediario 106

2-amino-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxilato de etilo

A una mezcla de 3-oxociclohexanocarboxilato de etilo [33668-25-6] (1,50 g, 8,81 mmol), azufre [7704-34-9] (367 mg, 11,4 mmol) y N1-ciclopropilmetil-2-cianoacetamida [114153-25-2] (1,46 g, 10,58 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió trietilamina (2,45 ml, 17,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 h antes de calentar a 60

°C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, se añadió agua y la solución se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 5% a 70% de EtOAc en heptano) para proporcionar los compuestos *del título* (653 mg, 23%) como una mezcla de regioisómeros (5-isómero el *intermediario 106* y 7-isómero el *intermediario 105* en una relación de 80 : 20). LCMS $[M+H]^+$ 323,05, RT 1,25 minutos (*Método 6*). Los intermediarios 105 y 106 co-dirigido por LCMS, pero ambos son observables por ^1H RMN.

INTERMEDIARIOS 107 y 108



Intermediario 107

2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-7-carboxilato de etilo

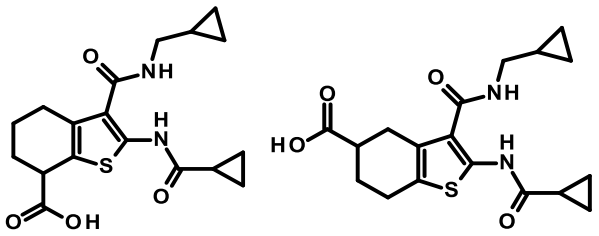
Intermediario 108

2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxilato de etilo

A una solución de mezcla de los *intermediarios 105 y 106* (relación 20:80) (653 mg, 2,02 mmol) y DIPEA (0,71 ml, 4,05 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C se añadió cloruro de

ciclopropanocarbonilo [4023-34-1] (0,28 ml, 3,08 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante 2 h antes de diluir con DCM (50 ml). Se añadió agua (50 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml) y se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M (50 ml), solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (50 ml) y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo pálido como una mezcla de regio-isómeros que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 55 a 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar los compuestos *del título* como una mezcla de 80% *5-isómero* el *intermediario 108,* 20% *7-isómero* el *intermediarios 107* (600 mg, 76%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 391,0, RT 1,40 minutos, 100% de pureza (*Método 6*).

INTERMEDIARIOS 109 y 110



Intermediario 109

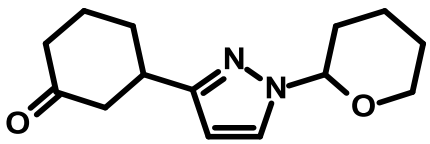
Ácido 2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-7-carboxílico

Intermediario 110

Ácido 2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxílico

El *intermediario 107* y el *intermediario 108* (relación 20:80) (600 mg, 1,53 mmol) se disolvió en THF (10 ml) luego se añadió solución acuosa de hidróxido de litio 2 M [1310-66-3] (2,3 ml, 4,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 20 h y el THF se extrajo *al vacío*. El residuo se acidificó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y el sólido resultante (75% de 5-isómero del *intermediario 110* y 22% de 7-isómero del *intermediario 109*) se filtró y se secó. La mezcla se separó por HPLC preparativa para proporcionar el *5-isómero compuesto del título del intermediario 110* (218 mg, 49%) y el *7-isómero del compuesto del título del intermediario 109* (58,5 mg, 12%) con 92% de pureza que contiene 6% del *5-isómero compuesto del título del intermediario 110*. *5-isómero compuesto del título del intermediario 110:* LCMS $[M+H]^+$ 363,1, RT 2,78 minutos, 100% de pureza (*Método 10*). *7-isómero compuesto del título del intermediario 109:* LCMS $[M+H]^+$ 363,1, RT 2,90 minutos, 92% de pureza, 6% 5-regioisómero presente (*Método 10*).

INTERMEDIARIO 111

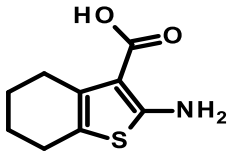


3-(1-Tetrahidropiran-2-ilpirazol-3-il)ciclohexanona

El dímero de hidroxi(ciclooctadieno)rodio(I) [73468-85-6] (12 mg, 0,025 mmol) y 1,4-dioxano desgasificado (1,2 ml) se agitó durante 15 minutos a r.t. Se añadió fosfato tribásico de potasio [7778-53-2] (4 mmol, 2 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadieron 2-Ciclohexen-1-ona [930-68-7] (1,01 mmol, 100 mg) y amida éster del ácido 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-3-pirazol borónico (1,21 mmol,

383 mg) y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla se calentó a 70 °C durante la noche. La mezcla se concentró *al vacío* y el producto bruto en agua se extrajo con Et_2O (2 x 3 ml) y DCM (2 x 3 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por TLC preparativa (placa de sílice) (elución con hexano/EtOAc 6/4). La extracción del compuesto con EtOAc (100 ml) proporcionó el *compuesto del título* (22 mg, 8,7%) como un aceite amarillo. GCMS $[M+H]^+$ 248,96, RT 14,31 minutos.

INTERMEDIARIO 112

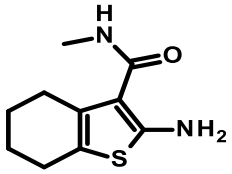


Ácido 2-Amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

La solución acuosa de NaOH 2 M (91 ml, 182 mmol) se añadió a una suspensión de metil éster del ácido 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[B]tiofeno-3-carboxílico [108354-78-5] (13,1 g, 60,8 mmol) en EtOH (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 4 h. La temperatura se elevó a 80 °C (reflujo) y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se dejó agitar a 80 °C durante una 7 h adicional y luego se enfrió a r.t. y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para eliminar el EtOH. La solución acuosa se lavó con DCM (3 x 200 ml) y luego se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado. Un sólido marrón se formó que se filtró, se lavó con agua, luego hexano y se secó para proporcionar el *compuesto del título* (7,55 g, 63%) como un sólido marrón oscuro. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,8 (br. s, 1H), 7,16 (s, 2H), 2,57 - 2,61 (m, 2H), 2,40 - 2,44 (m, 2H), 1,63 - 1,72

(m, 4H).

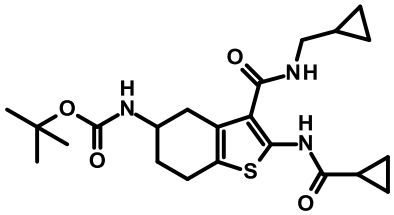
INTERMEDIARIO 113



2-Amino-N-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Se añadió EDCI (5,0 g, 26 mmol) a una solución del *intermediario 112* (4 g, 20,28 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3,52 g, 22,3 mmol), DIPEA (14,5 ml, 83,2 mmol) y solución de metilamina 2 M en THF (31 ml, 62 mmol) en DMF (100 ml) y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se dividió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se filtró para eliminar un sólido marrón oscuro insoluble, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío*. El producto bruto se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 10% - 40% de EtOAc en *isohexano*). El producto se recristalizó en EtOAc/*isohexano* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,32 g, 31%) como un sólido marrón. δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 6,67 - 6,73 (m, 1H), 6,64 (s, 2H), 2,68 (d, *J* 4,6 Hz, 3H), 2,53 - 2,58 (m, 2H), 2,42 - 2,47 (m, 2H), 1,62 - 1,74 (m, 4H).

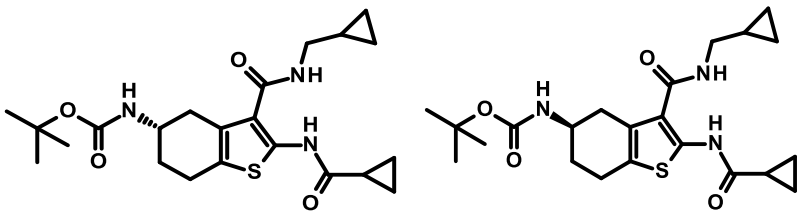
INTERMEDIARIO 114



N-[2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamato de *ter*-Butilo

A una solución agitada del *intermediario 26* (12 g, 31,6 mmol) y ciclopropilmetanamina [2516-47-4] (3,36 g, 47,4 mmol) en DCM (80 ml) se añadieron trietilamina (9,57 g, 94,7 mmol) y EDCI (15,2 g, 78,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 20 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío*. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución con 10% de EtOAc/*n*-hexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (5,5 g, 40%). δ_H (400 MHz, Cloroformo-*d*) 12,16 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,33 – 3,20 (m, 2H), 3,14 (dd, *J* 14,6, 5,0 Hz, 1H), 2,77 (d, *J* 17,3 Hz, 2H), 2,62 – 2,57 (m, 1H), 2,04-2,02 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,73 – 1,60 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,46 – 1,36 (m, 1H), 1,04- 0,96 (m, 2H), 0,90-0,89 (m, 2H), 0,61-0,57 (m, 2H), 0,28 – 0,23 (m, 2H).

INTERMEDIARIO 115 y 116



Intermediario 115

N-[(5*S*)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamato de *ter*-Butilo

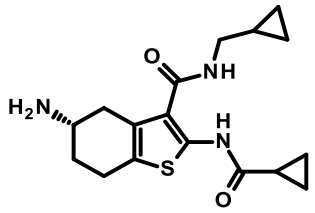
Intermediario 116

N-[(5*R*)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamato de *ter*-Butilo

El *intermediario 114* (250 g) se separó por HPLC preparativa quiral (Chiralpak AD, 50 x 252 mm, 30 °C 360 ml/min, CO_2 + 35% de MeOH) para proporcionar los dos enantiómeros del *intermediario 115* (126 g) y el *intermediario 116* (122 g). El *intermediario 115 contenía ~2% de impureza de* N-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(isobutilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamato de ter-butilo resultante de impureza de 2-metilpropan-1-amina en la ciclopropilmetanamina usada en la preparación del *intermediario 114.*

Intermediario 115 δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 11,06 (s, 1H), 7,70 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,13 (ddq, *J* 19,8, 13,4, 6,6, 6,0 Hz, 2H), 2,88 (dd, *J* 16,1, 5,1 Hz, 1H), 2,79 – 2,58 (m, 2H), 2,48 – 2,39 (m, 1H), 1,98 – 1,82 (m, 2H), 1,80 – 1,57 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,14 – 0,93 (m, 1H), 0,90 – 0,70 (m, 4H), 0,48 – 0,34 (m, 2H), 0,30 – 0,15 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 434,0, RT 2,43 minutos (*Método 2*). LCMS $[M+H]^+$ 434,0, RT 2,37 minutos (*Método 3*). *Intermediario 116* LCMS $[M+H]^+$ 434,0, RT 2,44 minutos (*Método 2*). LCMS $[M+H]^+$ 434,0, RT 2,36 minutos (*Método 3*).

INTERMEDIARIO 117

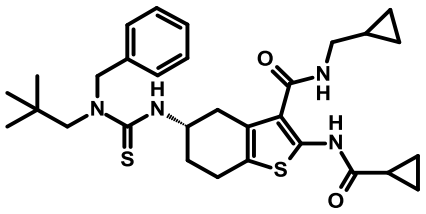


(5S)-5-Amino-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 115* (20 g, 43,1 mmol) en DCM (100 ml) se añadió TFA (67 ml, 876 mmol) gota a gota durante 15 minutos, que mantiene la temperatura por debajo de 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 15 minutos adicionales. Se añadió alueno (120 ml) y el solvente se eliminó *al vacío*. Se añadió EtOAc (40 ml) al residuo seguido por diisopropil éter (1,4 L) lo que lleva a la precipitación del producto. La suspensión se agitó a r.t. durante 15 minutos adicionales y el precipitado se recolectó por filtración. La torta de filtración se lavó con diisopropil éter (180 ml) y Et_2O (180 ml) y se secó bajo un flujo de nitrógeno durante 15 minutos para producir el producto bruto (25,4 g) como un sólido beige. El precipitado se disolvió en agua (800 ml) que contiene TFA (4 ml) y se añadieron Et_2O (200 ml) y EtOAc (20 ml). La fase acuosa se separó y se lavó con Et_2O (100 ml). Se añadió carbonato de potasio (10,2 g, 36,9 mmol) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 400 ml). La fase acuosa se saturó con cloruro de sodio (250 g) y luego también se extrajo con EtOAc (400 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar el *compuesto d*el *título* (14,8 g, 93%) como un sólido beige. δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 12,07 (s, 1H), 6,01 (t, *J* 5,0 Hz, 1H), 3,34 – 3,23 (m, 3H), 3,04 (dd, *J* 14,5, 4,8 Hz, 1H), 2,86 – 2,57

(m, 4H), 2,53 (dd, *J* 14,5, 8,2 Hz, 1H), 2,08 – 2,01 (m, 1H), 1,79 – 1,69 (m, 1H), 1,69 – 1,62 (m, 1H), 1,12 – 1,03 (m, 3H), 0,91 – 0,85 (m, 2H), 0,61 – 0,50 (m, 2H), 0,32 – 0,21 (m, 2H).

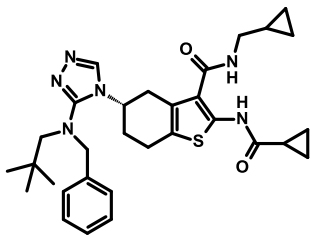
INTERMEDIARIO 118



(5*S*)-5-[[Bencil(2,2-dimetilpropil)carbamotioil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *intermediario 117* (400 mg, 1,20 mmol) en DCM (20 ml) se añadió DIPEA (234 mg, 1,80 mmol) y clorotionocarbonato de fenilo [1005-56-7] (230 mg, 1,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Se añadieron DIPEA (239 mg, 1,84 mmol) y N-bencil-2,2-dimetil-propan-1-amina (217 mg, 1,23 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción y la capa orgánica se separó y se hizo pasar a través de un separador de fase columna. La fase orgánica se concentró *al vacío* para producir un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-45% de EtOAc/isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (539 mg, 80%) como una espuma amarilla. LCMS $[M+H]^+$ 553,0, RT 3,339 minutos, pureza ~77% (*Método 1*).

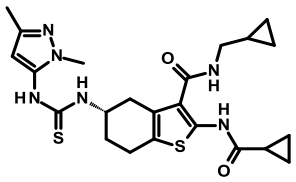
INTERMEDIARIO 119



(5*S*)-5-[3-[Bencil(2,2-dimetilpropil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 118* (516 mg, 0,93 mmol) se disolvió en DMF (10 ml) e hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (125 mg, 1,87 mmol) se añadió seguido por cloruro mercúrico [7487-94-7] (507 mg, 1,87 mmol) y finalmente trietilamina (190 mg, 1,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 minutos a r.t. y luego se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con MeCN (10 ml) y luego se filtró a través de un tapón de celite. El lecho de celite se lavó con exceso de MeCN (20 ml) y el filtrado se combinó y se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite amarillo. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-5% de MeOH/EtOAc) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (150 mg, 29%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 561,0, RT 2,936 minutos (*Método 1*).

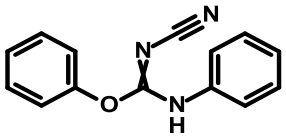
INTERMEDIARIO 120



(5*S*)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 117* (33,7 g, 101 mmol) en DCM (300 ml) se añadió DIPEA (27 ml, 150 mmol) seguido por 5-isotiocianato-1,3-dimetil-1H-pirazol [205246-65-7] (23 g, 150 mmol) en DCM (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para producir el producto bruto como un sólido color tostado que se agitó en DCM (100 ml) durante 1 h. Se añadió Et_2O (150 ml) y el sólido resultante se filtró, se lavó con Et_2O (100 ml x 2) y se secó bajo vacío para proporcionar el *compuesto d*el *título* (52 g, 100%) como un sólido blancuzco. δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 11,09 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,95 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,14 (t, *J* 6,2 Hz, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,79 – 2,56 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,05 – 1,80 (m, 3H), 1,11 – 0,95 (m, 1H), 0,93 – 0,74 (m, 4H), 0,50 – 0,36 (m, 2H), 0,32 – 0,16 (m, 2H).

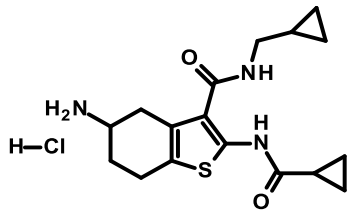
INTERMEDIARIO 121



3-Ciano-1,2-difenil-isourea

A una solución de anilina [62-53-3] (500 mg, 5,37 mmol) en 2-propanol se añadió N-cianocarbonimidato de difenilo [79463-77-7] (1,00 g, 6 mmol) y DIPEA (1,0 g, 8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 3 h. El sólido blanco formado se filtró y se lavó con hexano, el sólido se secó *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,0 g, 100%) como un polvo blanco. LCMS $[M+H]^+$ 238,0, RT 1,313 minutos, 100,0% de pureza (*Método 4*).

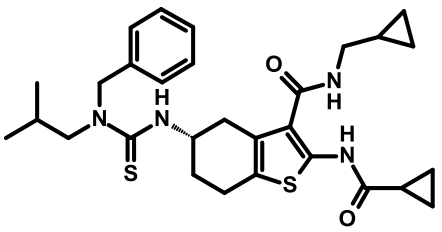
INTERMEDIARIO 122



5-Amino-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida; clorhidrato

A una solución del *intermediario 114* (90% de pureza, 1,4 g, 2,91 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (11 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a r.t. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y la mezcla se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml). Además luego se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (5 ml). Después de agitar durante 3 h a r.t., el solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,2 g, 95%, 85% de pureza) como un sólido beige. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 3,62 – 3,54 (m, 1H), 3,24 (dd, *J* 7,0, 3,0 Hz, 2H), 3,18 – 3,12 (m, 1H), 2,91 – 2,85 (m, 2H), 2,80 – 2,71 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,85 – 1,78 (m, 1H), 1,14 – 1,05 (m, 1H), 1,02 – 0,96 (m, 2H), 0,96 – 0,90 (m, 2H), 0,59 – 0,50 (m, 2H), 0,32 – 0,26 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 334,1, RT 0,88 minutos, 85% de pureza (*Método 6*).

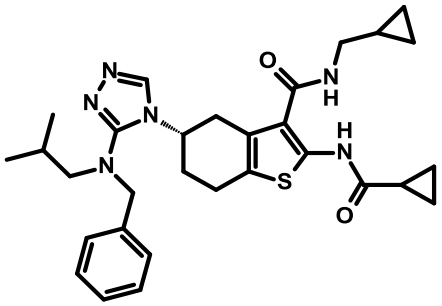
INTERMEDIARIO 123



(5*S*)-5-[[Bencil(isobutil)carbamotioil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *intermediario 117* (400 mg, 1,20 mmol) en DCM (20 ml) se añadió DIPEA (234 mg, 1,80 mmol), clorotionocarbonato de fenilo [1005-56-7] (230 mg, 1,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Se añadieron DIPEA (238,7 mg, 1,838 mmol) y N-bencil-2-metil-propan-1-amina [42882-36-0] (200 mg, 1,225 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción y la capa orgánica se separó y se hizo pasar a través de un separador de fase columna. La fase orgánica se concentró *al vacío* para producir el material bruto como un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-100% de EtOAc/isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (617 mg, 93%) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ 539,0, RT 3,24 minutos (*Método 1*).

INTERMEDIARIO 124

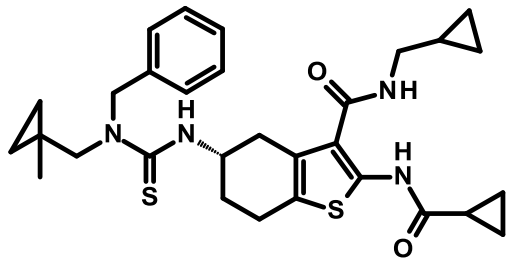


(5S)-5-[3-[bencil(isobutil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 123* (616 mg, 1,143 mmol) se disolvió en DMF (10 ml) e hidrazida de ácido fórmico [624-84-0] (153

mg, 2,29 mmol) se añadió seguido por cloruro mercúrico [7487-94-7] (621 mg, 2,29 mmol) y finalmente trietilamina (233 mg, 2,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 minutos a r.t. y luego se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con MeCN (10 ml) se filtró a través de celite, se lavó con MeCN (20 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para producir el producto bruto como un sólido amarillo que se trituró con EtOAc filtrado. El filtrado se concentró *al vacío* para producir un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-5% de MeOH/EtOAc) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (270 mg, 43%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 547,0, RT 2,83 minutos (*Método 1*).

INTERMEDIARIO 125

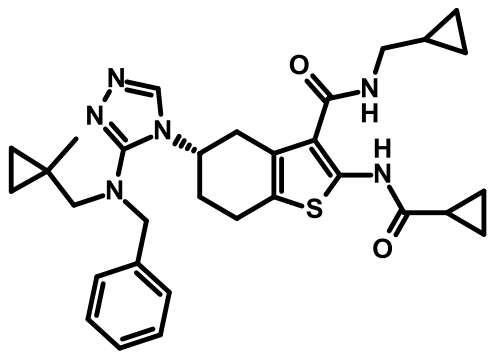


(5S)-5-[[Bencil-[(1-metilciclopropil)metil]carbamotioil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Clorometanotioato de difenilo [1005-56-7] (0,46 ml, 3,3 mmol) se disolvió en DCM (15 ml) con agitación y se enfrió a 0 °C. El *intermediario 117* (1 g, 3 mmol) en DCM (15 ml) y trietilamina (1,25 ml, 9 mmol) se añadió gota a gota y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió bencil[(1-metilciclopropil)metil]amina (97%, 1,01 g, 5,61

mmol) en DCM (10 ml) se añadió y la reacción se agitó a r.t. durante 2 h. La reacción se agitó durante 18 h antes de diluir con agua (40 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar un aceite marrón que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 100% de EtOAc en heptano). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se lavaron con solución acuosa de ácido cítrico 0,5 M (2 x 25 ml) y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,56 g, 94%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,01 (s, 1H), 7,70 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* 7,4 Hz, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 7,20 (d, *J* 7,3 Hz, 2H), 5,21 – 5,06 (m, 2H), 4,74 – 4,60 (m, 1H), 3,65 – 3,46 (m, 2H), 3,17 (dt, *J* 12,7, 6,1 Hz, 1H), 3,10 (dt, *J* 13,4, 6,0 Hz, 1H), 3,03 (dd, *J* 15,7, 5,0 Hz, 1H), 2,71 – 2,65 (m, 2H), 2,59 (dd, *J* 15,7, 9,3 Hz, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 1H), 1,95 – 1,87 (m, 1H), 1,87 – 1,78 (m, 1H), 1,04 – 0,96 (m, 4H), 0,89 – 0,78 (m, 4H), 0,44 – 0,38 (m, 2H), 0,39 – 0,31 (m, 2H), 0,32 – 0,27 (m, 2H), 0,24 – 0,17 (m, 2H).

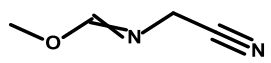
INTERMEDIARIO 126



(5S)-5-[3-[Bencil-[(1-metilciclopropil)metil]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 125* (735 mg, 1,33 mmol) se disolvió en DMF (10 ml) e hidrazida fórmica [624-84-0] (240 mg, 4 mmol) se añadió seguido por dicloruro mercúrico [7487-94-7] (1,09 g, 4 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante 5 minutos y se añadió trietilamina (0,56 ml, 4,00 mmol). La reacción se calentó a 90 °C con agitación durante 2 h. Se añadió hidrazida fórmica adicional [624-84-0] (200 mg) y la reacción se calentó a 90 °C durante 18 h. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con DCM y Kieselguhr añadidos y la mezcla se filtró a través de un tapón de Kieselguhr que se lava a través con DCM. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con solución saturada de cloruro de amonio (40 ml), agua (40 ml), solución saturada de cloruro de amonio (40 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo naranja se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 10% de MeOH en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (485 mg, 41% a 64% UV pureza) como una espuma amarilla que contiene 31% de material de partida de urea. LCMS $[M+H]^+$ 559,2, RT 1,986 minutos, pureza 64% (*Método 12*).

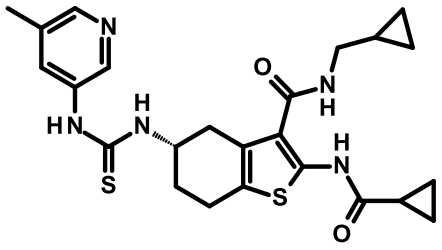
INTERMEDIARIO 127



N-(cianometil)metanimidato de metilo

A una solución agitada de carbonato de potasio (1,74 g, 12,6 mmol) en agua (2 ml), se añadió cloruro de cianometanaminio [6011-14-9] (2,3 g, 25,1 mmol) en porciones con agitación. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (carbonato de potasio), se filtraron y el solvente se extrajo *al vacío* para proporcionar la base libre (766 mg, 54%) como un aceite amarillo pálido que se utilizó sin purificación adicional. El aceite se diluyó con trimetilortoformiato [149-73-5] (2 ml) y la solución se añadió gota a gota a una solución de reflujo de trimetilortoformiato [149-73-5] (18 ml) que contiene Na_2SO_4 (2,0g) y ácido sulfúrico (1 gota) durante 5 minutos. La agitación continuó durante 30 minutos, tiempo en el cual la reacción ha vuelto al color amarillo-anaranjado. La mezcla se concentró *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (894 mg, 31%) como un aceite anaranjado. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 7,91 (s, 1H), 4,37 (d, *J* 0,9 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H) [~85% puro p/p].

INTERMEDIARIO 128

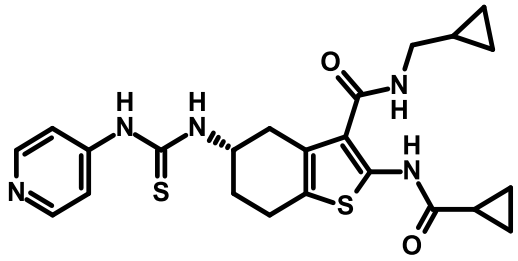


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(5-metil-3-piridil)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 117* (200 mg, 0,60 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y DIPEA (117 mg, 0,90 mmol) se añadió seguido por 3-isotiocianato-5-metil-piridina (135 mg, 0,90 mmol). La

reacción se agitó durante 2 h antes de concentrar *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-100% de EtOAc/isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (290 mg, 100%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 483,9, RT 1,348 minutos, pureza 100,0% (*Método 4*).

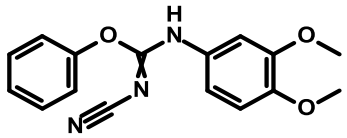
INTERMEDIARIO 129



(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(4-piridilcarbamotioilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución de piridin-4-amina [90-25-5] (0,4 ml, 5,31 mmol) en THF (10 ml) se añadió di-1H-imidazol-1-ilmetanotiona [6160-65-2] (1,14 g, 6,38 mmol) en porciones a 0 °C. Se añadió DCM (10 ml) y la mezcla se calentó a r.t. y se agitó durante 18 h. A la mezcla de reacción se añadió el *intermediario 117* (1,75 g, 5,25 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h a r.t. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) se filtró, el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en heptano, 0-50% de MeOH en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (900 mg, 60%) como un sólido marrón. LCMS $[M+H]^+$ 468,20/470,20, RT 1,67 minutos, pureza 84% (*Método 12*).

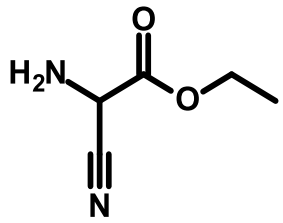
INTERMEDIARIO 130



3-Ciano-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-fenil-isourea

N-cianocarbonimidato de difenilo [79463-77-7] (200 mg, 0,81 mmol) y 3,4-dimetoxianilina [6315-89-5] (137 mg, 0,89 mmol) se disolvieron en DCM (2 ml) y se añadieron 2-propanol (2 ml) y DIPEA (159 mg, 1,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~1 h. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 15 - 100% de EtOAc/hexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (198 mg, 82%) como un sólido blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 10,65 (s, 1H), 7,51 – 7,37 (m, 2H), 7,36 – 7,22 (m, 3H), 7,09 (d, *J* 1,8 Hz, 1H), 7,03 – 6,91 (m, 2H), 3,75 (s, 6H).

INTERMEDIARIO 131

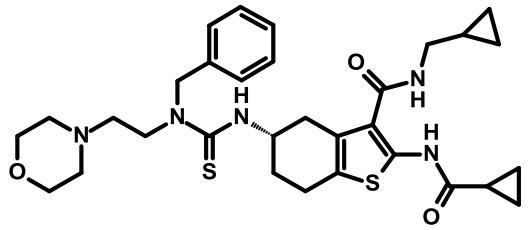


2-amino-2-ciano-acetato de etilo

(2*E*)-ciano(hidroxiimino)etanoato de etilo [3849-21-6] (5 g, 35,2 mmol) se suspendió en agua (30 ml) y se agitó la mezcla de reacción. La solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (36 ml) se añadió lentamente en porciones para proporcionar una solución anaranjada (pH = 5). Se añadió ditionita de sodio [7631-94-9] (85%, 17 g,

83,0 mmol) en porciones durante 20 minutos y la reacción se dejó agitar durante 30 minutos adicionales (la temperatura de la solución se elevó a 39 °C). La reacción se extrajo con DCM (4 x 50 ml), las capas orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (2,82 g, 53% a 85% de pureza) como aceite rojo/marrón que se almacenó en el refrigerador. δ_H (250 MHz, Cloroformo-*d*) 4,44 (s, 1H), 4,34 (q, *J* 7,1 Hz, 2H), 2,55 (s, 2H), 1,35 (t, *J* 7,1 Hz, 3H.

INTERMEDIARIO 132

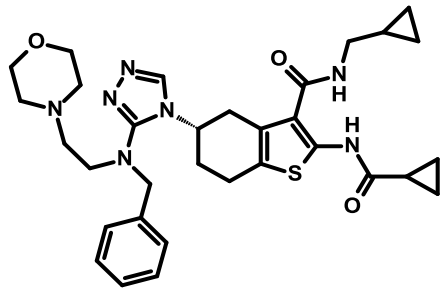


(5S)-5-[[Bencil(2-morfolinoetil)carbamotioil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *intermediario 117* (400 mg, 1,20 mmol) en DCM (20 ml) se añadió DIPEA (234 mg, 1,80 mmol) y clorotionocarbonato de fenilo [1005-56-7] (230 mg, 1,32 mmol) y la solución se agitó durante 2 h. Se añadieron DIPEA (239 mg, 1,84 mmol) y N-bencil-2-morfolino-etanamina [2038-05-3] (270 mg, 1,23 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción, la capa orgánica se separó y se hizo pasar a través de un separador de fase columna. La fase orgánica se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 100% de EtOAc/isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (505 mg, 69%)

como una goma amarilla. LCMS $[M+H]^+$ 596,0, RT 2,75 minutos, 80,1% de pureza (*Método 1*).

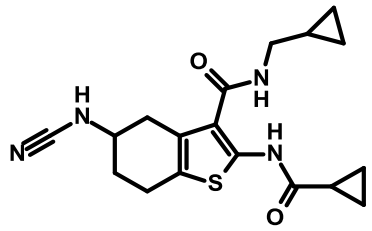
INTERMEDIARIO 133



(5S)-5-[3-[Bencil(2-morfolinoetil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 132* (758 mg, 1,27 mmol) se disolvió en DMF (10 ml) y hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (153 mg, 2,29 mmol) se añadió seguido por cloruro mercúrico [7487-94-7] (621 mg, 2,29 mmol) y finalmente trietilamina (233 mg, 2,29 mmol). La mezcla se agitó durante 2 minutos a r.t. y luego se calentó a 80 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con MeCN (10 ml) y luego se filtró a través de un tapón de celite que se lavó con exceso de MeCN (20 ml). La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 10% de MeOH/DCM con aprox solución amoniacal acuosa 2%/DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (300 mg, 39%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 604,0, RT 2,340 minutos (*Método 1*).

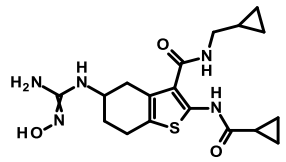
INTERMEDIARIO 134



5-(Cianoamino)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 122* (250 mg, 0,68 mmoL) y DIPEA (0,29 ml, 1,69 mmoL) en DCM anhidro (3 ml) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo, se añadió gota a gota una solución de bromuro de cianógeno [506-68-3] (75 mg, 0,71 mmoL) en DCM anhidro (2 ml) y la mezcla se dejó a calentar a r.t. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y salmuera (10 ml), luego se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 100% de EtOAc en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (150 mg, 62%) como un sólido blancuzco. δ_H (250 MHz, Cloroformo-*d*) 11,98 (s, 1H), 5,89 – 5,71 (m, 1H), 4,00 (d, *J* 5,2 Hz, 1H), 3,77 – 3,59 (m, 1H), 3,35 – 3,21 (m, 2H), 3,13 (dd, *J* 14,8, 4,9 Hz, 1H), 2,89 – 2,69 (m, 3H), 2,22 – 2,06 (m, 1H), 2,07 – 1,89 (m, 1H), 1,73 – 1,60 (m, 1H), 1,16 – 0,97 (m, 3H), 0,99 – 0,80 (m, 2H), 0,67 – 0,52 (m, 2H), 0,36 – 0,22 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 359, RT 3,53 minutos, 96% de pureza (*Método 5*).

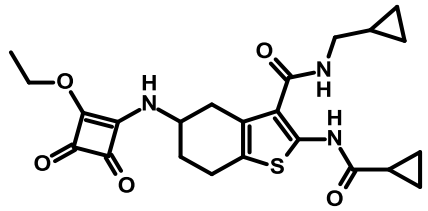
INTERMEDIARIO 135



2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(N'-hidroxicarbamimidoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 134* (140 mg, 0,39 mmoL) en EtOH (5 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina [5470-11-1] (29 mg, 0,41 mmoL) seguido por carbonato de potasio (108 mg, 0,78 mmoL) y la mezcla se agitó a r.t. bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se añadieron clorhidrato de hidroxilamina [5470-11-1] (29 mg, 0,41 mmoL) seguido por carbonato de potasio (108 mg, 0,78 mmoL) y la agitación continuó a r.t. durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con EtOH y se concentró *al vacío*. El material bruto (210 mg) se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 a 100% de EtOAc en heptano, seguido por 0 a 10% de MeOH en EtOAc, seguido por amoníaco 10% (7 N en MeOH) en EtOAc) para proporcionar el producto que también se purificó por HPLC preparativa (pH bajo) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (2,2 mg, 1,4%) como una sal formiato. El la columna de residuos se concentró *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* adicional (30 mg, 13%, 66% de pureza). LCMS $[M+H]^+$ 392, RT 2,76 minutos, 99% de pureza (*Método 5*).

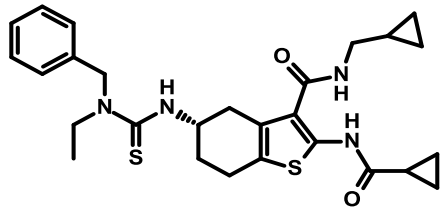
INTERMEDIARIO 136



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 122* (90% de pureza, 100 mg, 0,24 mmol) se suspendió en THF (1 ml) y se añadió DIPEA (50 µL, 0,29 mmol). La solución se enfrió a -78 °C y se añadió 3,4-dietoxiciclobut-3-en-1,2-diona [5231-87-8] (42 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a r.t. y se agitó durante 4 h. Se llevó a cabo una reacción adicional, el *intermediario 122* (90%, 100 mg, 0,24 mmol) se disolvió en EtOH (1 ml) y se añadió DIPEA (50 µL, 0,29 mmol), la solución se agitó a r.t. durante 2 h. Las dos reacciones se combinaron, lo que produce una solución marrón claro, se añadieron un equivalente adicional de 3,4-dietoxiciclobut-3-en-1,2-diona [5231-87-8] (42 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (100 µL, 0,57 mmol) y la solución se agitó durante 1 h a r.t. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 100% de EtOAc/heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (200 mg, 85%) como una mezcla ~ 1:1 de rotámeros. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,07 (d, *J* 7,4 Hz, 2H), 9,00 (d, *J* 7,8 Hz, 1H), 8,81 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 7,73 (br t, *J* 4,7 Hz, 2H), 4,69 – 4,62 (m, 4H), 4,22 (br, 1H), 3,83 (br, 1H), 3,12 (m, 4H), 2,97 (br d, *J* 16,5 Hz, 2H), 2,78 (br d, *J* 16,1 Hz, 2H), 2,70 (s, 4H), 2,04 (br, 2H), 1,95 – 1,88 (m, 2H), 1,84 (br, 2H), 1,41 – 1,30 (m, 6H), 1,07 – 0,97 (m, 2H), 0,89 – 0,79 (m, 8H), 0,44 – 0,37 (m, 4H), 0,24 – 0,18 (m, 4H).

INTERMEDIARIO 137



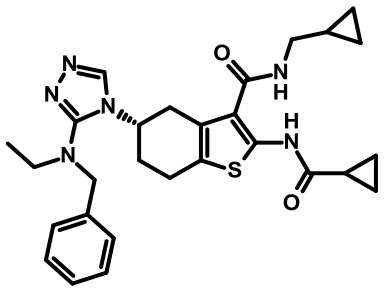
(5S)-5-[[Bencil(etil)carbamotioil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una solución de carbonocloridotioato de O-fenilo [1005-56-7] (1,55 g, 9 mmol) en DCM (90 ml) se añadió durante 20 minutos a una solución agitada enfriada en hielo del *intermediario 117* (3,0 g, 9 mmol) y trietilamina [121-44-8] (1,87 ml, 13,5 mmol) en DCM (180 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y luego se retiró el baño de hielo. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar el crude *(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-isotiocianato-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida* (3,90 g, 94%, 81% de pureza).

Una solución de N-benciletanamina [14321-27-8] (1,36 g, 10,1 mmol) en Et_2O (70 ml) se añadió gota a gota a una solución de *(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-isotiocianato-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida* (81% de pureza, 3,90 g, 8,41 mmol) en isopropanol (70 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h antes de concentrar *al vacío* y el material bruto se purificó por cromatografía en columna

flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 100% de EtOAc en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,52 g, 59%, 84% de pureza). LCMS $[M+H]^+$ 511,20/509,20, RT 2,04 minutos, 84% de pureza (*Método 12*).

INTERMEDIARIO 138

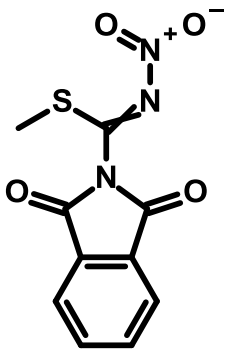


(5S)-5-[3-[Bencil(etil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 137* (80%, 4,20 g, 6,58 mmol) e hidrazida fórmica [624-84-0] (1,19 g, 19,7 mmol) se disolvieron en DMF (60 ml) y dicloruro mercúrico [7487-94-7] (5,36 mg, 19,7 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y se añadió trietilamina [121-44-8] (2,74 ml, 19,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 h antes de diluir con DCM (50 ml), se filtró a través de lecho de celite corto, y se concentró el filtrado *al vacío*. El producto bruto se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml) y se lavó con agua (60 ml). Las capas orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 100%, 0 - 40% de MeOH en DCM) para proporcionar el producto deseado que también se purificó por básica HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,7 g, 46%) como un

sólido amarillo. δ_H (500 MHz, Cloruro de metileno-d_2) 12,02 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,35 – 7,08 (m, 5H), 5,63-5,60 (m, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,29 – 3,11 (m, 4H), 2,87 (dd, *J* 14,7, 5,1 Hz, 1H), 2,80 – 2,73 (m, 2H), 2,68 (dd, *J* 14,5, 9,5 Hz, 1H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,77 – 1,70 (m, 1H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,08 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,06-0,98 (m, 2H), 0,99-0,96 (m, 1H), 0,93 – 0,87 (m, 2H), 0,51 – 0,42 (m, 2H), 0,22-0,17 (m, 2H).

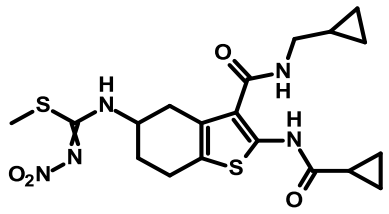
INTERMEDIARIO 139



N-nitro-1,3-dioxo-isoindolin-2-carboximidotioato de metilo

A una solución de 2-metil-1-nitroisotiourea (0,5 g, 3,7 mmol) en piridina [110-86-1] (6,5 ml) se añadió gota a gota dicloruro de O-ftaloílo [88-95-9] (0,80 ml, 5,55 mmol) a 0 °C durante 20 minutos. En la terminación de la adición de la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se vertió en la solución acuosa fría de ácido clorhídrico (5 ml de ácido clorhídrico concentrado en 20 ml de agua). La mezcla de reacción se filtró y el sólido amarillo pálido se recolectó y se recristalizó en EtOH para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,76 g, 70%) como agujas blancas. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,05 – 7,98 (m, 2H), 7,97 – 7,92 (m, 2H), 2,6(s, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 265,95, RT 1,11 minutos, 90% de pureza (*Método 6*).

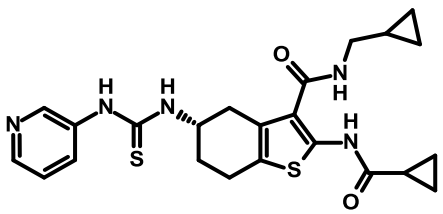
INTERMEDIARIO 140



2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(C-metilsulfanil-N-nitro-carbonimidoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *intermediario 139* (107,5 mg, 0,40 mmol) en piridina [88-95-9] (0,1 ml) y DCM (2 ml) se añadió gota a gota el *intermediario 122* (150 mg, 0,40 mmol, libre a base de DIPEA) en DCM (1,5 ml) a 0 °C durante 10 minutos. La reacción se calentó a r.t. y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite amarillo, que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 10% a 100% de EtOAc en heptano) para proporcionar el *compuesto del título* (170 mg, 93%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 4,39 – 4,14 (m, 1H), 3,26 – 3,13 (m, 3H), 2,91–2,75 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,25 – 2,15 (m, 1H), 2,11 – 2,00 (m, 1H), 1,84 – 1. (m, 1H), 1,14 – 1,05 (m, 1H), 1,01 – 0,91 (m, 4H), 0,56 – 0,49 (m, 2H), 0,31 – 0,25 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 452,1, RT 3,42 minutos, 100% de pureza (*Método 10*).

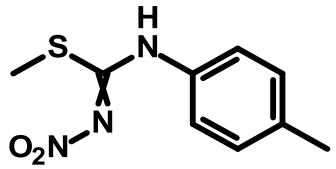
INTERMEDIARIO 141



(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(3-piridilcarbamotioilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 117* (1,5 g, 4,5 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y se añadió DIPEA (880 mg, 6,7 mmol). Se añadió isotiocianato de 3-piridilo [17452-27-6] (940 mg, 6,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~1 h. La reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 35 - 100% de EtOAc/hexano a 0 - 5% de MeOH/EtOAc) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (2,0 g, 95%) como una goma incolora. LCMS $[M+H]^+$ 470,2, RT 1,836 minutos, 95,6% de pureza (*Método 1*).

INTERMEDIARIO 142

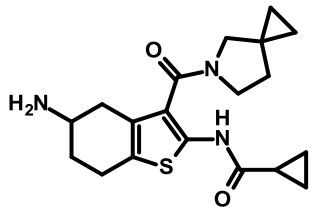


2-metil-3-nitro-1-(p-tolil)isotiourea

A una solución del *intermediario 140* (150 mg, 0,56 mmol) en piridina [110-86-1] (0,1 ml) y DCM (2 ml) se añadió gota a gota de 4-metilanilina [106-49-0] (60,6 mg, 0,56 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó a calentar a r.t. y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 10% a 100% de EtOAc en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (110 mg, 76%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 11,24 (s, 1H), 7,25 (d, *J* 6,7 Hz, 2H),

7,18 (d, *J* 8,3 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,40 (s, 3H). LCMS $[M-H]^-$ 223,95, RT 1,13 minutos, 88% de pureza (*Método 6*).

INTERMEDIARIO 143

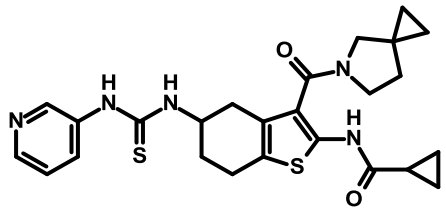


N-[5-Amino-3-(5-azaspiro[2,4]heptano-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

El *intermediario 26* (400 mg, 1,05 mmol) se disolvió en DMF (10 ml) y se añadieron trietilamina (133,6 mg, 1,31 mmol) y 5-azaspiro[2,4]heptano [185-50-2] (168,0 mg, 1,26 mmol) seguido por EDCI (252 mg, 1,31 mmol). La mezcla se agitó a r.t. durante 30 minutos luego 50 °C durante 18 h. La reacción se enfrió y trietilamina (106 mg, 1,05 mmol) y se añadieron 5-azaspiro[2,4]heptano [185-50-2] (68 mg, 0,51 mmol) y EDCI (201,5 mg, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h y la solución se enfrió, se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con agua (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 80% de EtOAc/isohexano) para proporcionar el material bruto *N-[3-(5-azaspiro[2,4]heptano-5-carbonil)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamato de ter-butilo* (364 mg, 75%) como una goma amarilla. *N-[3-(5-azaspiro[2,4]heptano-5-carbonil)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamato de ter-butilo* se redisolvió en DCM (5 ml) y se enfrió a 0 °C y se añadió TFA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a

0 °C seguido por r.t. durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, se extrajo el exceso de TFA con 1:1 isohexano/DCM. El residuo bruto se purificó por SCX-columna (eluyendo con amoníaco acuoso 10%/MeOH) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (285 mg, 75%) como una goma amarilla. LCMS $[M+H]^+$ 360,2, RT 1,416 minutos, 100,0% de pureza (*Método 1*).

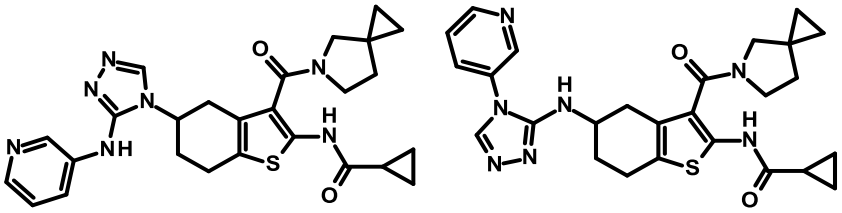
INTERMEDIARIO 144



N-[3-(5-Azaspiro[2,4]heptano-5-carbonil)-5-(3-piridilcarbamotioilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

El *intermediario 143* (270 mg, 0,75 mmol) se disolvió en DCM (10 ml). DIPEA (146 mg, 1,13 mmol) se añadió seguido por 3-isotiocianatopiridina [17452-27-6] (153 mg, 1,13 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h. El solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 100% de EtOAc/isohexano seguido por 10% de MeOH/EtOAc) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (359 mg, 96%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 496,2, RT 1,800 minutos, 95,2% de pureza (*Método 1*).

INTERMEDIARIOS 145 y 146



Intermediario 145

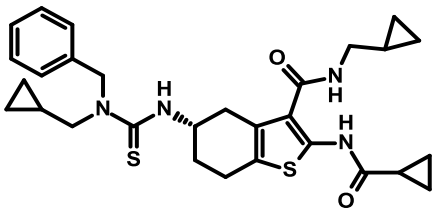
N-[3-(5-Azaspiro[2,4]heptano-5-carbonil)-5-[3-(3-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

Intermediario 146

N-[3-(5-Azaspiro[2,4]heptano-5-carbonil)-5-[[4-(3-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

El *intermediario 144* (359 mg, 0,72 mmol) se disolvió en DMF (10 ml) e hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (96,7 mg, 1,45 mmol) se añadió seguido por cloruro mercúrico [7487-94-7] (393 mg, 1,45 mmol) y trietilamina (147 mg, 1,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 minutos a r.t. y luego se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y la mezcla se diluyó con MeCN (10 ml) se filtró a través de un tapón de celite, se lavó con exceso de MeCN (20 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite amarillo que se redisolvió en DCM (con 10% de MeOH) y se lavó con agua (5 ml). La capa orgánica se concentró *al vacío* para producir el material bruto (mezcla del intermediario 145 y el intermediario 146) que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 15% de MeOH/DCM) para proporcionar el *compuesto del título del intermediario 145 (*257 mg, 70%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 504,2; RT 1,375 minutos, 80,1% de pureza; RT 1,482 minutos, 19,9% de pureza, (*Método 2*).

INTERMEDIARIO 147

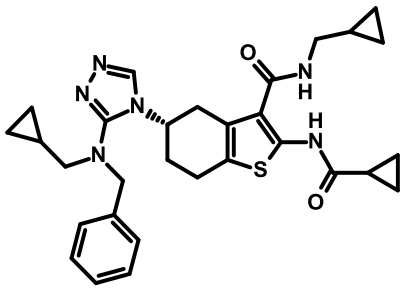


(5S)-5-[[Bencil(ciclopropilmetil)carbamotioil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 117* (1,96 g, 5,88 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y se añadió DIPEA (1,15 g, 8,90 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió clorotionocarbonato de fenilo [1005-56-7] (1,13 g, 6,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C calentando a r.t. durante ~2 h. Se añadieron DIPEA (1,15 g, 8,82 mmol) y N-bencil-1-ciclopropilmetanamina [116373-23-0] (998 mg, 5,88 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~4 h. Además se añadió N-bencil-1-ciclopropilmetanamina [116373-23-0] (99,8 mg, 0,62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~36 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 5-70% de EtOAc/hexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (2,99 g, 95%) como una espuma incolora. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,02 (s, 1H), 7,70 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* 7,3 Hz, 2H), 7,27 – 7,20 (m, 3H), 7,18 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 5,16 – 5,02 (m, 2H), 4,72 – 4,58 (m, 1H), 3,60 – 3,45 (m, 2H), 3,21 –3,06 (m, 2H), 3,01 (dd, *J* 15,8, 5,3 Hz, 1H), 2,70 – 2,64 (m, 2H), 2,58 (dd, *J* 15,8, 9,4 Hz, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 1H), 1,91 (p, *J* 6,4 Hz, 1H), 1,87 – 1,72 (m, 1H), 1,12 – 0,96 (m, 2H), 0,90 – 0,77 (m, 4H), 0,46 –0,34 (m, 4H), 0,26 – 0,14 (m, 4H). LCMS

$[M+H]^+$ 537,2, RT 2,097 minutos, 99% de pureza (*Método 12*). LCMS $[M+H]^+$ 537,2, RT 2,871 minutos, 93,3% de pureza (*Método 3*).

INTERMEDIARIO 148

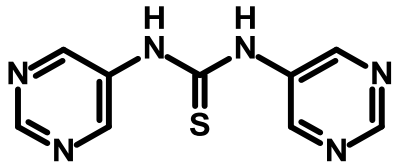


(5S)-5-[3-[Bencil(ciclopropilmetil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 147* (2,99 g, 5,57 mmol) se disolvió en DMF (10 ml) y se añadió hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (558 mg, 8,36 mmol) y cloruro mercúrico [7487-94-7] (1,97 g, 7,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 minutos antes de la adición de trietilamina (850 mg, 8,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~30 minutos y luego se agitó a 60 °C durante ~2,5 h. Además se añadió hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (279 mg, 4,65 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h, luego a r.t. durante la noche. Se añadió hidrazida del ácido fórmico adicional[624-84-0] (186 mg, 3,10 mmol) y cloruro mercúrico [7487-94-7] (379 mg, 1,40 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h antes de enfriar, se diluyó con MeCN (40 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeCN (3 x 10 ml). El filtrado amarillo pálido se concentró *al vacío* para producir un sólido color tostado que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 50-100% de

EtOAc/hexano a 20% de MeOH/EtOAc) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (2,31 g, 76%) como una goma amarilla pálida. LCMS $[M+H]^+$ 545,2, RT 2,348 minutos, 100,0% de pureza (*Método 2*).

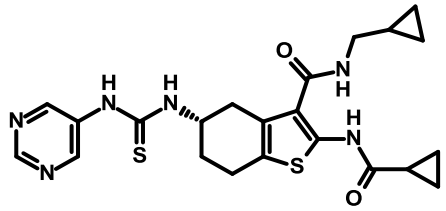
INTERMEDIARIO 149



1,3-Di(pirimidin-5-il)tiourea

A una solución de pirimidin-5-amina [591-55-9] (500 mg, 5,26 mmol) en THF (10 ml) se añadió di-1H-imidazol-1-ilmetanotiona [6160-65-2] (1,12 g, 6,31 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a r.t. y se agitó durante 18 h. La mezcla bruta se diluyó con isopropanol (10 ml) y el sólido se filtró y se secó bajo presión reducida para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,34 g, 28%). δ_H (250 MHz, DMSO-d_6) 10,42 (s, 2H), 8,98 (s, 2H), 8,91 (s, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 233,20/231,20, RT 0,50 minutos, 100% de pureza (*Método 12*).

INTERMEDIARIO 150

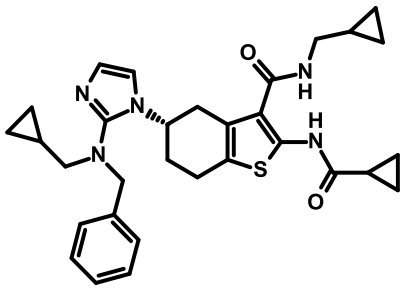


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(pirimidin-5-ilcarbamotioilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una solución del *intermediario 149* (193,5 µl, 0,9 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a r.t. antes de la adición del

intermediario 117 (300 mg, 0,9 mmol). La solución se agitó durante 18 h bajo nitrógeno y se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo pálido que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en heptano, 0-60% de MeOH en DCM) para proporcionar el producto que también se purificó por HPLC preparativa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (220 mg, 52%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (250 MHz, Cloruro de metileno-d_2) δ 12,01 (s, 1H), 8,90 (s, 3H), 8,39 (s, 1H), 6,90 (d, *J* 6,8 Hz, 1H), 5,81 - 5,78 (m, 1H), 4,95 - 4,91 (m, 1H), 3,36 – 3,02 (m, 3H), 2,84 - 2,77 (m, 3H), 2,52 - 2,49 (m, 1H), 2,00 - 1,97 (m, 1H), 1,73 - 1,69 (m, 1H), 1,14 – 0,86 (m, 5H), 0,63 - 0,54 (m, 2H), 0,32 - 0,27 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 471,20/469,20, RT 1,73 minutos, 100% de pureza (*Método 12*).

INTERMEDIARIO 151

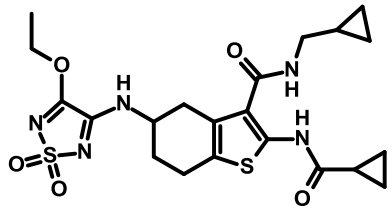


(5S)-5-[2-[Bencil(ciclopropilmetil)amino]imidazol-1-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 147* (541 mg, 1,01 mmol) se disolvió en DMF (10 ml), y 2,2-dietoxietanamina [22483-09-6] (0,44 ml, 3,02 mmol) se añadió seguido por dicloruro mercúrico [7487-94-7] (821 mg, 3,02 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante 5 minutos luego se añadió trietilamina (0,42 ml, 3,02 mmol). La reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 2 h. Se

añadió hidrato de ácido 4-metilbencensulfónico (hidrato de PTSA) [6192-52-5] (1,15 g, 6,05 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C con agitación durante 18 h. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con DCM y Kieselguhr añadido y la mezcla se filtró a través de un tapón de Kieselguhr, se lavó con DCM. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 20 ml), solución acuosa de cloruro de litio 5% (20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo anaranjado/marrón se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 -100% de EtOAc luego 10% de MeOH en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (412 mg, 69%, 92% de pureza) como una espuma marrón. LCMS $[M+H]^+$ 544,2, RT 1,824 minutos, 92% de pureza (*Método 12*).

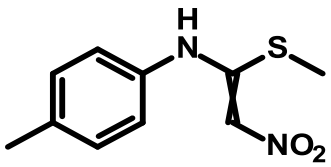
INTERMEDIARIO 152



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(4-etoxi-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazol-3-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 122* (50 mg, 0,13 mmol) se disolvió en EtOH (3 ml). Se añadieron 3,4-Dietoxi-1-{6},2,5-tiadiazol–1,1-diona [55904-84-2] (30,7 mg, 0,14 mmol) y DIPEA (0,033 ml, 0,19 mmol)y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo bruto, el *compuesto d*el *título* (66 mg, 85%, 86% de pureza) se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ 494,05, RT 1,27 minutos, 86% de pureza (*Método 6*).

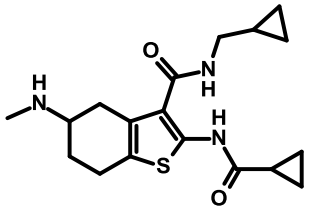
INTERMEDIARIO 153



4-metil-N-(1-metilsulfanil-2-nitro-vinil)anilina

Se tomaron 1,1-Bis(metiltio)-2-nitroetileno [13623-94-4] (812 mg, 4,67 mmol) y p-toluidina [106-49-0] (500 mg, 4,67 mmol) en isopropanol (1,57 g, 26,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h en el microondas antes de dejar reposar a r.t. durante la noche. El sólido formado se filtró, se lavó con isopropanol (2 x) y EtOAc, para proporcionar el *compuesto d*el *título* (553 mg, 53%) como un sólido cristalino amarillo. δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 11,24 (s, 1H), 7,25 (d, *J* 6,7 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* 8,3 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

INTERMEDIARIO 154

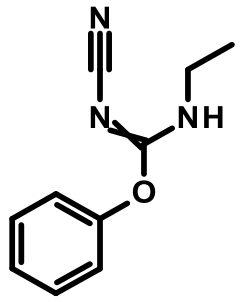


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(metilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 62* (0,44 g, 1,33 mmol) en 1,2-DCE [107-06-2] (5 ml) a 30 °C se añadió clorhidrato de metil amonio [593-51-1] (0,22 g, 3,32 mmol) y triacetoxi borohidruro de sodio [56553-60-7] (0,42 g, 1,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 3 h y luego se diluyó con 1,2-DCE (10 ml), se lavó con agua (10 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). La capa orgánica se separó,

se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite verde pálido. El producto bruto se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (2 x 10 ml). Los extractos ácidos combinados se alcalinizaron con hidrógeno carbonato de sodio a ~pH 7,5 y luego el pH se ajustó a pH 9-10 con 2M solución acuosa de carbonato de sodio. La solución acuosa básica se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml) y las capas orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo pálido (0,13 g). La capa acuosa básica luego se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y cloroformo/isopropanol 1:1 (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío* antes de combinar con el lote previo para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,14 g, 28%, 91% de pureza). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,18 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 3,20 (dd, *J* 13,4, 6,4 Hz, 1H), 3,10 (dt, *J* 13,3, 6,0 Hz, 1H), 2,90 (dd, *J* 16,2, 4,4 Hz, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,41 (dd, *J* 15,7, 8,4 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,02 – 1,94 (m, 1H), 1,87 (p, *J* 6,2 Hz, 1H), 1,56 – 1,46 (m, 1H), 1,09 – 1,00 (m, 1H), 0,82 (m, 4H), 0,46 – 0,39 (m, 2H), 0,23 (q, *J* 4,5 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 348, RT 0,81 minutos, 91% de pureza (*Método 11*).

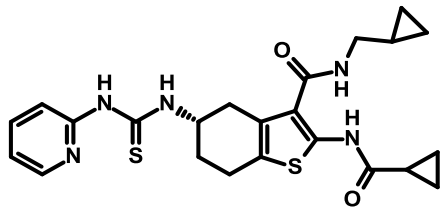
INTERMEDIARIO 155



3-Ciano-1-etil-2-fenil-isourea

A una solución de N-cianocarbonimidato de difenilo [79463-77-7] (1,00 g, 4,20 mmol) en EtOH (40 ml) se añadió DIPEA (0,54 g, 4,20 mmol). La etilamina 2,0 M en THF (2,1 ml, 4,2 mmol) se añadió gota a gota a la solución agitada a r.t. y la reacción se agitó a r.t. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se añadió agua (10 ml) para formar una cera que se filtró y se secó durante la noche a 40 °C. El sólido se enfrió a r.t. para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,62 g, 78%) como un sólido blancuzco. δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 80%+ pureza, 7,40 (t, *J* 7,6 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* 7,3 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* 7,9 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 3,49 (p, *J* 6,8 Hz, 2H), 1,30 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). ^{1}H RMN tiene un segundo componente ancho que puede ser estereoisómero E /Z, ensanchamiento rotacional o impureza. LCMS $[M+H]^+$ 190, RT 0,98 minutos, 99% de pureza (*Método 6*).

INTERMEDIARIO 156

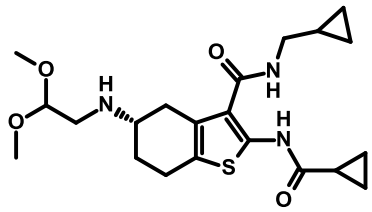


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(2-piridilcarbamotioilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 117* (400 mg, 1,2 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y 2-isotiocianatopiridina [52648-45-0] (196 mg, 1,44 mmol) en DCM (5 ml) se añadió y la solución se agitó durante 18 h bajo nitrógeno antes de agitar durante 24 h adicionales a r.t. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo pálido que se

lavó con DCM para proporcionar el *compuesto d*el *título* (400 mg, 71%). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 12,01 (d, *J* 7,9 Hz, 1H), 11,14 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,04 (d, *J* 3,9 Hz, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 1H), 7,69 (t, *J* 4,4 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* 7,2, 5,9 Hz, 1H), 4,73 – 4,62 (m, 1H), 3,19 – 3,07 (m, 3H), 2,88 – 2,70 (m, 3H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 2,03 – 1,81 (m, 2H), 1,09 – 0,94 (m, 1H), 0,90 – 0,76 (m, 4H), 0,46 – 0,36 (m, 2H), 0,27 – 0,16 (m, 2H).

INTERMEDIARIO 157

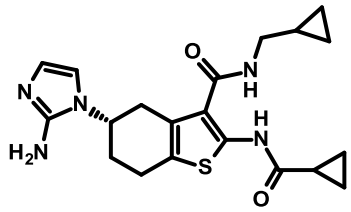


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(2,2-dimetoxietilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Al *intermediario 117* (1 g, 3 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió dimetoxiacetaldehído [51673-84-8] (60% acuoso, 452 µL, 2,99 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h para proporcionar una suspensión de color crema. Se añadió borohidruro de sodio [16940-66-2] (113 mg, 2,99 mmol) en porciones, y la reacción se agitó a r.t. durante 15 minutos. La reacción se concentró *al vacío* y se diluyó con EtOAc (60 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite amarillo (1,2 g) que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 10% de MeOH en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,07 g, 84%) como un aceite amarillo que se solidificó en reposo. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,20 (s, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 1H), 4,40 (t, *J* 5,5

Hz, 1H), 3,27 (d, *J* 1,0 Hz, 6H), 3,24 – 3,15 (m, 1H), 3,15 – 3,05 (m, 1H), 2,87 (d, *J* 15,6 Hz, 1H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,70 (d, *J* 4,8 Hz, 2H), 2,69 – 2,64 (m, 1H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 2,42 (dd, *J* 15,4, 8,0 Hz, 1H), 2,01 – 1,93 (m, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,59 – 1,39 (m, 2H), 1,10 – 0,99 (m, 1H), 0,88 – 0,77 (m, 4H), 0,47 – 0,39 (m, 2H), 0,27 – 0,21 (m, 2H).

INTERMEDIARIO 158

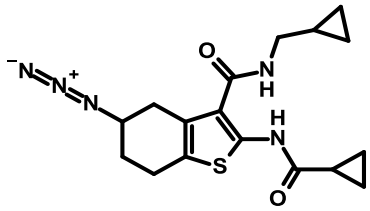


(5S)-5-(2-Aminoimidazol-1-il)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Se disolvió cianamida [420-04-2] (134 mg, 3,2 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) en un tubo de presión y se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (800 µl) para proporcionar una suspensión blanca que se agitó durante 5 minutos. Se añadió el *intermediario 157* (450 mg, 1,07 mmol) y la reacción se selló y calentó a 60 °C, agitando durante 1 h. La reacción se calentó y se agitó a 60 °C durante 17 h adicionales para proporcionar un sólido oleoso marrón. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (20 ml). La capa acuosa también se extrajo con 10% de MeOH en DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar el producto bruto (574 mg) que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice

(elución por gradiente con 0 - 10% de MeOH en DCM) para proporcionar el producto bruto (184 mg) como un aceite amarillo. El material se disolvió en DMSO/MeCN y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (básica) para proporcionar a gel que se sometió a sonicación en Et_2O para proporcionar un sólido blanco que se recolectó por filtración y se secó en un horno de vacío para proporcionar el *compuesto d*el *título* (75 mg, 18%). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,15 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,66 (d, *J* 1,5 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* 1,5 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,28 – 4,16 (m, 1H), 3,12 (qt, *J* 13,5, 6,2 Hz, 2H), 2,97 (dd, *J* 15,1, 4,0 Hz, 1H), 2,91 – 2,72 (m, 3H), 2,07 – 1,98 (m, 2H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,06 – 0,96 (m, 1H), 0,88 – 0,80 (m, 4H), 0,44 – 0,34 (m, 2H), 0,25 – 0,15 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 400,2, RT 1,83 minutos, 100% de pureza (*Método 10*).

INTERMEDIARIO 159

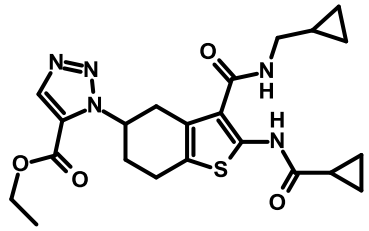


5-Azido-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Al *Ejemplo 109* (1,24 g, 3,72 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió carbonato de potasio (1,80 g, 13,0 mmol), pentahidrato de sulfato de cobre(II) (27,9 mg, 0,11 mmol) y clorhidrato de 1H-imidazol–1-sulfonil azida [952234-36-5] (1,07 g, 4,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 2 h y también se añadió clorhidrato de 1H-imidazol–1-sulfonil azida [952234-36-5] (82,3 mg, 0,39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos. El solvente se eliminó *al vacío* y el sólido se dividió entre

agua (10 ml) y EtOAc (30 ml). A esto se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N (20 ml) y la capa orgánica se separó y la capa acuosa también se extrajo con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el solvente se extrajo *al vacío* para proporcionar un residuo rojo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-30% de EtOAc/isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,20 g, 90%) como un sólido blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 11,08 (s, 1H), 7,75 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 4,03 (d, *J* 6,9 Hz, 1H), 3,26 – 2,92 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,10 – 1,76 (m, 2H), 1,12 – 0,98 (m, 1H), 0,89 – 0,81 (m, 2H), 0,83 (s, 2H), 0,50 – 0,37 (m, 2H), 0,29 – 0,18 (m, 2H).

INTERMEDIARIO 160

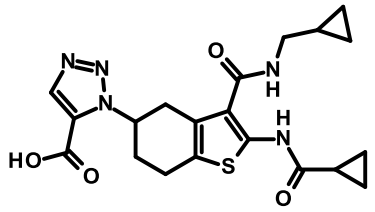


3-[2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]triazol-4-carboxilato de etilo

El *intermediario 159* (49 mg, 0,14 mmol) se disolvió en tolueno (2 ml) y se añadió propiolato de etilo [623-47-2] (40,1 mg, 0,41 mmol). La solución se calentó a 110 °C durante 18 h antes de enfriar y eliminar el solvente *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-60% de EtOAc/isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (13 mg, 21%). δ_H (300 MHz, Cloroformo-*d*) 12,06 (s, 1H),

8,21 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,57 (d, *J* 11,3 Hz, 1H), 4,42 (q, *J* 7,1 Hz, 2H), 3,62 – 3,48 (m, 1H), 3,39 – 3,16 (m, 3H), 2,98 (s, 2H), 1,77 – 1,54 (m, 1H), 1,59 – 0,93 (m, 8H), 0,98 – 0,86 (m, 2H), 0,58 – 0,46 (m, 2H), 0,24 (dt, *J* 5,9, 4,5 Hz, 2H).

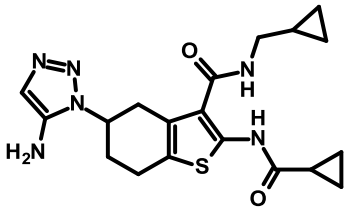
INTERMEDIARIO 161



Ácido 3-[2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]triazol-4-carboxílico

El *intermediario 160* (184 mg, 0,40 mmol) se disolvió en THF (1,76 g) y agua (500 mg, 30 mmol). A esto se añadió monohidrato de hidróxido de litio [1310-66-3] (50,6 mg, 1,21 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se redisolvió en agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 1 usando solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M (5 – 10 ml). Un sólido blanco se trituró y se filtró a un sólido que se suspendió en MeOH y el solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (127 mg, 74%) como un sólido blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 11,12 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,76 (t, *J* 5,8 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,16 (s, 2H), 3,26 – 2,97 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,80 – 2,66 (m, 1H), 2,35 (s, 1H), 1,99 – 1,88 (m, 1H), 0,98 (s, 1H), 0,90 – 0,81 (m, 4H), 0,41 – 0,29 (m, 2H), 0,16 (td, *J* 5,4, 3,9 Hz, 2H).

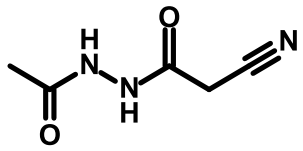
INTERMEDIARIO 162



5-(5-Aminotriazol-1-il)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *ejemplo 140* (81 mg, 0,16 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C se añadió TFA (3 ml, 39,7 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 5 minutos luego a r.t. durante 2 h, el solvente se eliminó *al vacío* y el TFA en exceso se destiló azeotrópicamente con isohexano. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-100% de MeOH/NH_3 acuoso 7 M en MeOH) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (40 mg, 61%) como un sólido blanco. δ_H (300 MHz, Metanol-d_4) 6,97 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,33 – 3,09 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,43 (td, *J* 10,7, 10,1, 6,8 Hz, 1H), 2,34 (s, 1H), 1,81 (td, *J* 7,7, 3,8 Hz, 1H), 1,31 (s, 2H), 1,13 – 0,88 (m, 4H), 0,55 – 0,43 (m, 2H), 0,25 (dt, *J* 6,2, 4,5 Hz, 2H).

INTERMEDIARIO 163

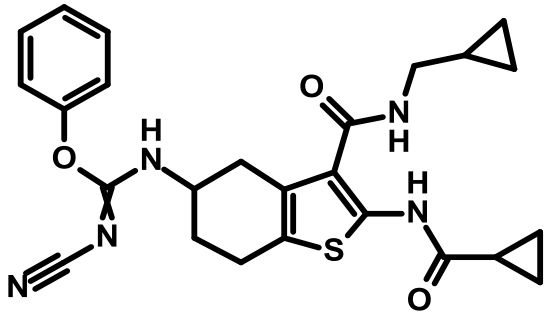


N'-acetil-2-ciano-acetohidrazida

2-cianoacetohidrazida [140-87-4] (2 g, 20,18 mmol) se agitó en DCE (20 ml). Se añadieron anhídrido acético (1,91 ml, 20,18 mmol) y piridina (1,63 ml, 20,18 mmol) a la suspensión. La reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas para proporcionar un sólido marrón claro fino. La reacción

se dejó enfriar y el DCE se eliminó *al vacío*. El residuo se suspendió en dietil éter y se recolecto por filtración al vacío para proporcionar el *compuesto d*el *título* (2,82 g, 89% a 90% de pureza) como un sólido amarillo /marrón pálido. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,18 – 10,13 (m, 1H), 9,95 (d, J 1,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 1,86 (s, 3H).

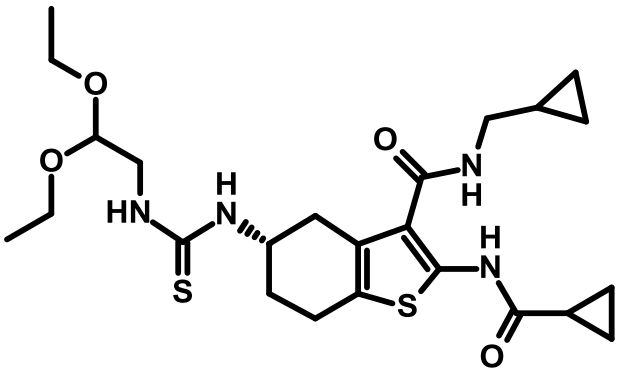
INTERMEDIARIO 164



5-[(N-ciano-C-phenoxi-carbonimidoil)amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 122* (100 mg, 0,27 mmol) se disolvió en isopropanol (5 ml) y DIPEA (52,7 mg, 0,41 mmol) y se añadieron N-cianocarbonimidato de difenilo [79463-77-7] (79,7 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~1 h. Se añadió *p*-Toluidina [106-49-0] (31,9 mg, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t durante ~4 h. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 30 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con isopropanol y Et_2O para proporcionar el *compuesto d*el *título* (70 mg, 0,15 mmol, 54%). LCMS $[M+H]^+$ 478,2, $[M+Na]^+$ 500,2, RT 2,174 minutos, 100,0% de pureza (*Método 1*).

INTERMEDIARIO 165

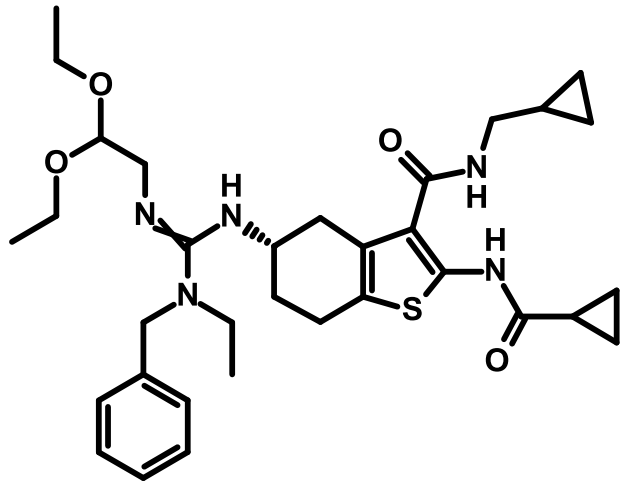


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(2,2-dietoxietilcarbamotioilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada de clorometanotioato de fenilo [1005-56-7] (0,46 ml, 3,3 mmol) en DCM (30 ml), previamente enfriada a 0 °C se añadió una solución del *intermediario 117* (1,0 g, 3,0 mmol) y trietilamina (1,25 ml, 9,0 mmol) en DCM (15 ml) gota a gota bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 3 h adicionales y una solución de 2,2-dietoxietanamina [645-36-3] (0,87 ml, 6,0 mmol) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota. La reacción se agitó a r.t. durante 16 horas, la mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico 0,5 M (25 ml), agua (20 ml), solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con EtOAc en heptano 5% a 100%) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,12 g, 70%) como un sólido espumoso amarillo pálido. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,12 (s, 1H), 7,74 – 7,59 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,64 – 3,57 (m, 2H), 3,56 – 3,43 (m, 3H), 3,20 – 3,07 (m, 2H), 3,02 (d, *J* 13,1 Hz, 1H), 2,69 (t,

J 5,9 Hz, 2H), 2,55 (dd, *J* 16,2, 7,2 Hz, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 2H), 1,87 – 1,75 (m, 1H), 1,15 – 1,09 (m, 6H), 1,07 – 0,99 (m, 1H), 0,87 – 0,81 (m, 5H), 0,45 – 0,39 (m, 2H), 0,25 – 0,20 (m, 2H). LCMS: $[M-H]^-$ 507, RT = 3,05 min, 96% de pureza (*Método 16*).

INTERMEDIARIO 166

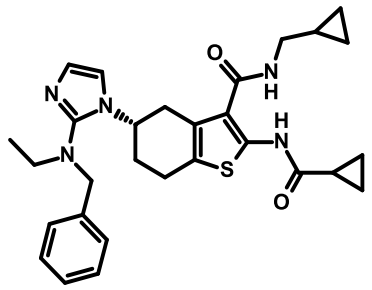


(5S)-5-[[N-bencil-N'-(2,2-dietoxietil)-N-etil-carbamimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 165* (500 mg, 0,98 mmol), trietilamina (0,41 ml, 2,95 mmol) y DMAP [1122-58-3] (12 mg, 0,1 mmol) en DCM (16 ml) previamente se enfrió a 0 °C, se añadió una solución de cloruro de metansulfonilo [124-63-0] (0,17 ml, 2,17 mmol) en DCM (2 ml) gota a gota bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 2 h adicionales y una vez que se completó la formación de carbodiimida, una solución de *N*-benciletanamina [14321-27-8] (0,44 ml, 2,95 mmol) en DCM (2 ml) se añadió gota a gota a r.t. y la mezcla de reacción luego se agitó a r.t. durante 3 h. Una segunda porción de

N-benciletanamina [14321-27-8] (0,44 ml, 2,95 mmol) se añadió gota a gota a r.t. y la agitación continuó a r.t. durante otras 16 h. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 48 h y la mezcla de reacción se dejó enfriar a r.t., se diluyó con DCM (40 ml) y se lavó con solución saturada de cloruro de amonio (10 ml), solución acuosa de ácido cítrico 0,5 M (10 ml), agua (20 ml), solución acuosa de NaOH 2 M (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar el *compuesto d*el *título* (640 mg, 92%, 86% de pureza) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. LCMS: $[M-H]^-$ 608, RT = 1,92 min, 86% de pureza (*Método 17*).

INTERMEDIARIO 167

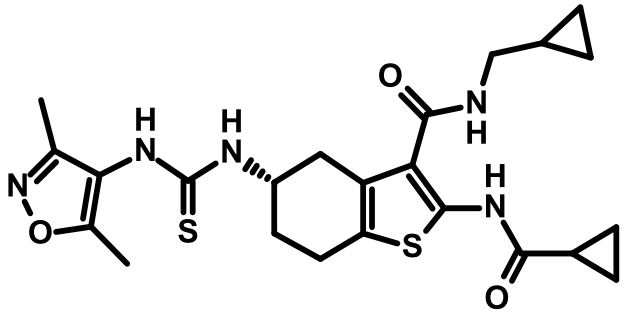


(5S)-5-[2-[Bencil(etil)amino]imidazol-1-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 166* (640 mg, 0,89 mmol) en DCM (20 ml) se añadió hidrato del ácido 4-metilbencensulfónico (1:1) [6192-52-5] (1,35 g, 7,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para

proporcionar un aceite anaranjado. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con EtOAc en heptano 25% a 100%) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (238 mg, 50%) como un sólido espumoso amarillo pálido. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,06 (s, 1H), 7,68 (t, *J* 5,3 Hz, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 3H), 7,15 (d, *J* 6,8 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* 1,2 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* 0,9 Hz, 1H), 4,40 – 4,31 (m, 1H), 4,06 (d, *J* 12,7 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* 12,7 Hz, 1H), 3,15 – 3,06 (m, 2H), 3,05 – 2,94 (m, 2H), 2,90 – 2,79 (m, 1H), 2,74 – 2,57 (m, 3H), 1,97 – 1,82 (m, 2H), 1,40 – 1,30 (m, 1H), 0,99 – 0,92 (m, 1H), 0,89 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 0,87 – 0,80 (m, 4H), 0,38 – 0,26 (m, 2H), 0,20 – 0,10 (m, 2H). LCMS: $(M+H)^+$ 518, RT = 2,53 min, 98% de pureza (*Método 10*).

INTERMEDIARIO 168

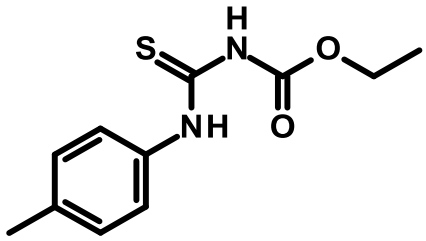


(5*S*)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 117* (400 mg, 1,2 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y 4-isotiocianato-3,5-dimetil-1,2-oxazol [321309-27-7] (222 mg, 1,44 mmol) en DCM se añadió a la mezcla de reacción y la solución se agitó durante 18 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo pálido que se purificó por

cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 – 100% de EtOAc en heptano seguido por 0-20% de MeOH en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (475 mg, 81%). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,04 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (t, *J* 5,5 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,19 - 3,09 (m, 2H), 3,03 (br d, *J* 12,4 Hz, 1H), 2,72 (br. s., 2H), 2,64 – 2,61 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,94 - 1,89 (m, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,06 - 1,01 (m, 1H), 0,89 - 0,77 (m, 5H), 0,45 - 0,40 (m, 2H), 0,25 - 0,20 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 488,20/486,20, RT 1,80 minutos, 99% de pureza (*Método 12*).

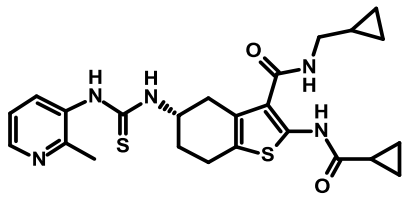
INTERMEDIARIO 169



N-(p-tolilcarbamotioil)carbamato de etilo

Una solución de carbonisotiocianatidato de etilo [16182-04-0] (0,22 ml, 1,86 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió a 0 °C antes de añadir 4-metilanilina [106-49-0] (200 mg, 1,86 mmol). Se retiró el baño de hielo y la solución se agitó durante 4 h bajo nitrógeno y el solvente se eliminó *al vacío* para producir un sólido amarillo pálido que se trituró con heptano para proporcionar el *compuesto d*el *título* (420 mg, 94%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 238,95, RT 1,16 minutos, 100% de pureza (*Método 6*).

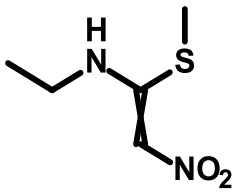
INTERMEDIARIO 170



(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2-metil-3-piridil)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Clorometanotioato de fenilo [1005-56-7] (91 µL, 0,66 mmol) se agitó en DCM (5 ml) y se enfrió a 0 °C. El *intermediario 117* (200 mg, 0,6 mmol) en DCM (5 ml) y trietilamina (0,25 ml, 1,8 mmol) se añadieron gota a gota. La reacción se agitó durante 30 minutos a r.t. y la reacción se concentró *al vacío* y el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml). Se añadió 2-Metilpiridin-3-amina [3430-10-2] (130 mg, 1,2 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 30 minutos seguido por calentamiento a 120 °C durante 90 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico 0,5 M (20 ml) y solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar un residuo marrón. La fase acuosa ácida se alcalinizó a pH 9 con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron *al vacío*. Los residuos marrones se purificaron por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 100% de EtOAc seguido por 0 - 10% de MeOH en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (172 mg, 54%, 91% de pureza) como un aceite marrón. LCMS $[M+H]^+$ 484,2, RT 1,668 minutos, 90,5% de pureza (*Método 12*).

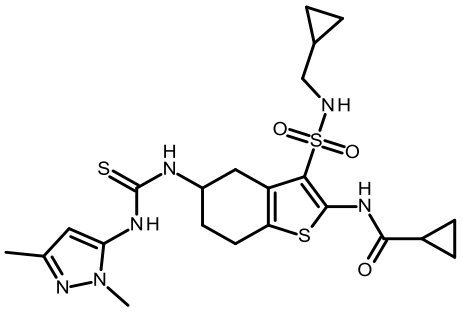
INTERMEDIARIO 171



N-etil-1-metilsulfanil-2-nitro-etenamina

1,1-Bis(metiltio)-2-nitroetileno [13623-94-4] (500 mg, 2,87 mmol) se tomó en DCM (2 ml) y se añadió solución de etilamina 2,0 M (1,3 g, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 30 minutos en el microondas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (480 mg, 103%) como un aceite marrón que se utilizó sin purificación. LCMS $[M+H]^+$ 163,2, $[M+Na]^+$ 185,2, RT 0,633 minutos, 73,7% de pureza (*Método 1*).

INTERMEDIARIO 172

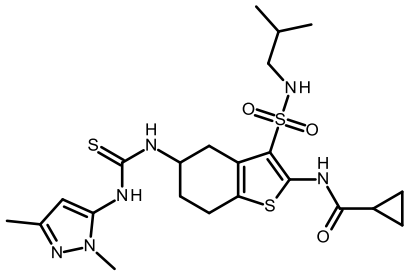


N-[3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

El *intermediario 51* se disolvió en diclorometano (50 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,45 ml, 2,6 mmol), seguido por 5-isotiocianato-1,3-dimetil-pirazol (260 mg, 1,6971 mmol, puro) a rt. La solución resultante se agitó a rt durante la noche y luego se diluyó con DCM, se lavó dos veces con agua, se evaporó *al vacío* y se purificó por

cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 25 g SNAP-Ultra, Isolera, eluyendo con 0 a 100% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el *compuesto d*el *título* (323 mg, 0,6179 mmol, 47,87% de rendimiento), como sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,46 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,14 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 2,71 (s, 4H), 2,62 (dd, *J* = 16,8, 8,6 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,92 (s, 1H), 1,83 (s, 1H), 0,97 – 0,75 (m, 6H), 0,49 – 0,27 (m, 2H), 0,09 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 523,0, RT 1,02 minutos *(Método 15).*

INTERMEDIARIO 173

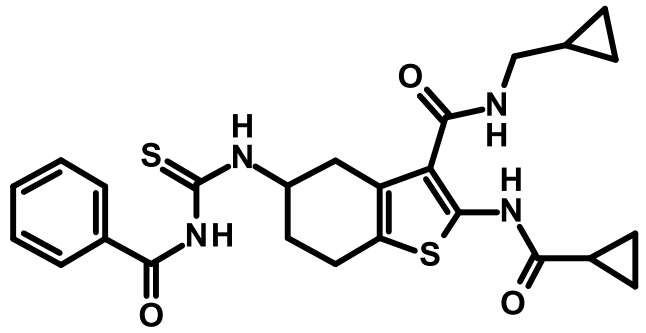


N-[3-(isopropilmetilsulfamoil)-5-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

El *intermediario 28* (300 mg, 0,807 mmol) se disolvió en diclorometano (50 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,6 mmol) se añadió, seguido por 5-isotiocianato-1,3-dimetil-pirazol (160 mg, 1,04 mmol, puro) a rt. La solución resultante se agitó a rt durante la noche y luego se diluyó con DCM, se lavó dos veces con agua, se evaporó *al vacío* y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 25 g de SNAP-Ultra, Isolera, eluyendo con 0 a 100% de EtOAc en hexano para proporcionar el *compuesto d*el *título* (200 mg, 0,381 mmol, 47,20% de

rendimiento), sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,42 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,13 (d, *J* = 14,5 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,61 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64 (dt, *J* = 13,4, 6,7 Hz, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 4H), 0,87 – 0,75 (m, 6H). LCMS $[M+H]^+$ 525,2, RT 1,34 minutos (*Método 15*).

INTERMEDIARIO 174

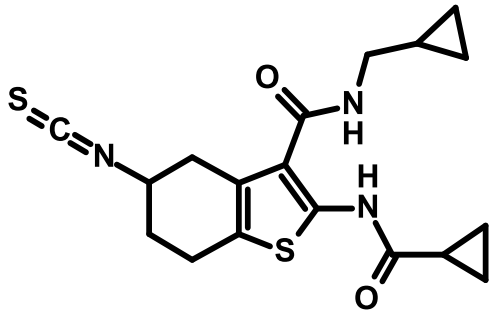


5-(Benzoilcarbamotioilamino)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 122* (1,02 g, 2,75 mmol) se disolvió en DCM (50 ml) y se enfrió a 0 ˚C. DIPEA (0,71 ml, 4,06 mmol) se añadió seguido por isocianato de benzoílo [4461-33-0] (0,56 ml, 4,08 mmol) y la mezcla se agitó a r.t. durante 20 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se hizo pasar a través del cartucho del separador de fase y la fase orgánica se concentró *al vacío* para proporcionar el producto bruto como un sólido anaranjado dorado. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con EtOAc/hexanos 0% 1 CV, 0-20% 11 CV, 20% 2 CV, 20-50% 6 CV, 50% 1 CV, 50-100% 5 CV, 100% 8 CV) para proporcionar el material purificado. Las fracciones brutas se combinaron *al vacío* y la muestra se

disolvió en DCM/MeOH y el material se concentró *al vacío*. Al residuo se añadió hexano y EtOAc, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con hexano y el procedimiento de trituración se repitió con el filtrado. La segudna trituración se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente en DCM/MeOH 0% 1 CV, 0-10% 9 CV, 10% 1 CV, 10-25% 10 CV) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,12 g, 82% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 497,0, $[M+Na]^+$ 519,0, RT 2,483 minutos, 100,0% de pureza (*Método 1*).

INTERMEDIARIO 175

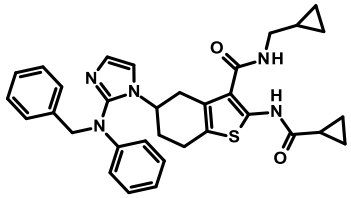


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-isotiocianato-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una solución de carbonocloridotioato de O-fenilo [1005-56-7] (170 µL, 1,23 mmol) en DCM (10 ml) se añadió durante 10 minutos a una solución agitada helada del *ejemplo 109* (400 mg, 1,2 mmol) y trietilamina [121-44-8] (250 µL, 1,8 mmol) en DCM (25 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y luego se retiró el baño de hielo. Se añadió agua (50 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 × 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar el el intermediario bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por

gradiente con 30-60% de EtOAc/heptanos) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (360 mg, 32%, 40% de pureza) como un sólido amarillo claro. δ_H (250 MHz, DMSO-d_6) 10,85 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 2,96 – 2,59 (m, 3H), 2,53 (d, *J* 8,1 Hz, 2H), 2,18 – 1,78 (m, 3H), 1,72 - 1,68 (m, 1H), 0,81 (d, *J* 6,1 Hz, 1H), 0,66 - 0,58 (m, 4H), 0,30 – 0,13 (m, 2H), 0,04 - 0,01 (m, 2H).

INTERMEDIARIO 176



5-[2-(N-Bencilanilino)imidazol-1-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 175* (90%, 340 mg, 0,82 mmol) se disolvió en EtOH (10 ml) y se añadió 2,2-dietoxietan-1-amina [645-36-3] (360 µL, 2,48 mmol). Después de reposar a r.t. durante 16 h durante la noche y el solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se disolvió en EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar *2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(2,2-dietoxietilcarbamotioilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida* (364 mg, 60,6%, 69% de pureza) como un aceite amarillo. LCMS (ES+) $[M+Na]^+$ 531,0, RT 1,22 minutos, 69% de pureza (*Método 11*).

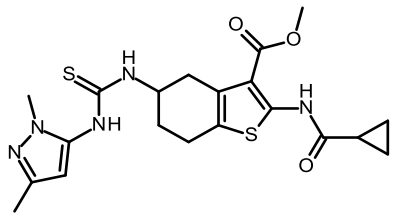
Se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo [124-63-0] (85 µL, 1,09 mmol) a una solución de *2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(2,2-*

dietoxietilcarbamotioilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (69%, 364 mg, 0,49 mmol), trietilamina (225 µL, 1,61 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP [1122-58-3] en DCM (20 ml), se enfrió en un baño de hielo. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos antes de retirar el baño de hielo y agitar a r.t. durante 1 h. Se añadió N-bencilanilina [103-32-2] (300 mg, 1,64 mmol) y la agitación continuó a r.t. durante 16 h durante la noche. Se añadió cloruro de metansulfonilo además [124-63-0] (113 mg, 0,99 mmol) antes de la adición de N-bencilanilina [103-32-2] (453 mg, 2,47 mmol) y se añadió cloruro de metansulfonilo adicional [124-63-0] (85 µL, 1,09 mmol), seguido por N-bencilanilina [103-32-2] (200 mg, 1,09 mmol) y la reacción se agitó a r.t. durante 3 días durante el fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar *5-[[(E)-N-Bencil-N'-(2,2-dietoxietil)-N-fenil-carbamimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida* (970 mg, 90%, 30% de pureza) como un aceite amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

5-[[(E)-N-Bencil-N'-(2,2-dietoxietil)-N-fenil-carbamimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (30%, 970 mg, 0,44 mmol) se disolvió en DCM (30 ml) y se añadió ácido *p-toluensulfónico* [6192-52-5] (675 mg, 3,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 2 h antes de diluir con DCM (30 ml) y lavar con agua (20 ml). La fase orgánica se secó, se filtró y se

concentró *al vacío* para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 30-60% de EtOAc/heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (229 mg, 81%, pureza 89%) como un cristal amarillo claro. LCMS $[M+H]^+$ 566,2, RT 1,13 minutos, 89% de pureza (*Método 11*).

INTERMEDIARIO 177

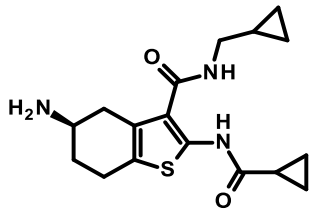


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-5-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de metilo.

A una solución agitada del *intermediario 184* (1,5 g, 5,1 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,3 ml, 7,5 mmol) y 5-isotiocianato-1,3-dimetil-pirazol (1 g, 6,5274 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se evaporó *al vacío*. El residuo resultante se disolvió en DCM y se lavó con agua. Se purificó por cromatografía (Biotage SNAP Ultra 25 g, Isolera) con un gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo en *isohexano* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (2,12 g, 4,74 mmol, 93% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 11,42 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,28 (dd, *J* = 17,1, 5,5 Hz, 1H), 2,95 – 2,75 (m, 1H), 2,65 (dt, *J* = 17,2, 5,9 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,99 – 1,83 (m, 1H), 1,69 (td, *J* = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 1,16 (dt, *J* = 4,6, 3,3 Hz, 2H),

0,97 (dd, *J* = 7,8, 3,2 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 448,0, RT 1,39 minutos (*Método 15*)

INTERMEDIARIO 178

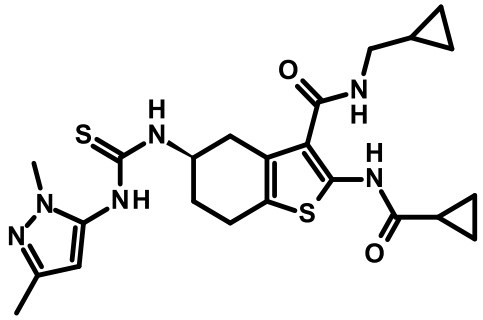


(5R)-5-Amino-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 116* (5 g, 10 mmol) en DCM (25 ml) se añadió TFA (20 ml) gota a gota durante 15 minutos, que mantiene la temperatura por debajo 25 °C y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 15 minutos adicionales. Se añadió alueno (30 ml) a la mezcla de reacción y el solvente se eliminó *al vacío*. Al residuo se añadió EtOAc (10 ml) seguido por diisopropil éter (350 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 15 minutos. El precipitado se filtró, y el sólido se lavó con diisopropil éter (45 ml), Et_2O (45 ml) y se secó bajo un flujo de nitrógeno durante 15 minutos para proporcionar un sólido beige como una sal de TFA (6,28 g). El sólido se disolvió en agua (200 ml) que contiene TFA (1 ml) y se añadieron Et_2O (50 ml) y EtOAc (5 ml). La fase acuosa se separó y se lavó con Et_2O (25 ml). Carbonato de potasio (8 g, 60 mmol) se añadió en porciones y la fase acuosa se extrajo con 10% de MeOH en EtOAc (100 ml x 2), los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (3,71 g, 100%) como un sólido amarillo pálido. δ_H (300 MHz, Cloroformo-*d*) 12,19 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,31 –

3,15 (m, 3H), 3,10 – 2,94 (m, 1H), 2,88 – 2,65 (m, 2H), 2,44 (ddt, *J* 14,3, 8,4, 2,0 Hz, 1H), 2,10 – 1,93 (m, 1H), 1,77 – 1,62 (m, 2H), 1,15 – 1,01 (m, 3H), 0,94 – 0,80 (m, 2H), 0,62 – 0,51 (m, 2H), 0,27 (dt, *J* 6,0, 4,6 Hz, 2H). NH_2 protones no visibles.

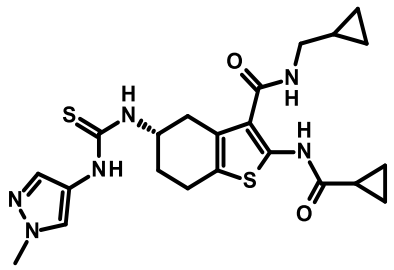
INTERMEDIARIO 179



(5R)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 178* (2,7 g, 8,1 mmol) en DCM (50 ml) se añadió DIPEA (2,1 ml, 12 mmol) y 5-isotiocianato-1,3-dimetil-1H-pirazol [205246-65-7] (1,6 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 17 h y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en *isohexano*) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (3,56 g, 90%) como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) 11,08 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,94 (d, *J* 7,7 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,14 (t, *J* 6,1 Hz, 2H), 3,09 – 2,96 (m, 1H), 2,78 – 2,56 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,03 – 1,82 (m, 3H), 1,01 (m, 1H), 0,92 – 0,75 (m, 4H), 0,50 – 0,36 (m, 2H), 0,30 – 0,17 (m, 2H).

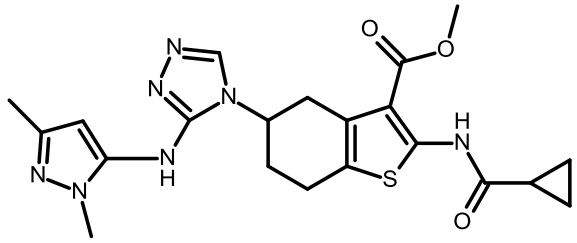
INTERMEDIARIO 180



(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(1-metilpirazol-4-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 117* (400 mg, 1,2 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y 4-isotiocianato-1-metil-1H-pirazol [1001500-53-3] (200 mg, 1,44 mmol) en DCM (5 ml) se añadió a esta mezcla y la solución se agitó durante 54 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo pálido y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-100% de EtOAc en heptano, 0-40% de MeOH en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (274 mg, 37%, 77% de pureza). δ_H (250 MHz, Cloruro de metileno-d_2) 12,11 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,00 (d, *J* 7,4 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,35 – 3,19 (m, 3H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,69-2,63 (m, 2H), 2,11-2,07 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,74 – 1,60 (m, 1H), 1,08 – 0,97 (m, 3H), 0,94 – 0,83 (m, 2H), 0,60 – 0,50 (m, 2H), 0,31 – 0,19 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 473,20/471,20, RT 1,73 minutos, 77% de pureza (*Método 12*).

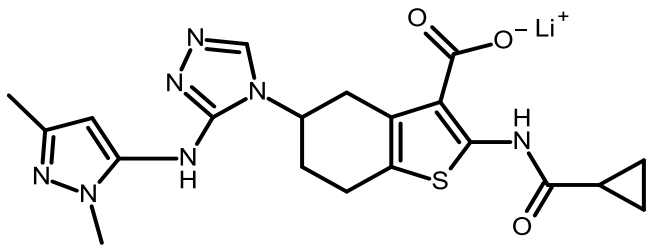
INTERMEDIARIO 181



2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de metilo

El *intermediario 177* (2,12 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (40 ml) y se añadió hidrazida del ácido fórmico (853 mg, 14,2025 mmol) seguido por cloruro mercúrico (3,88 mg, 0,0142 mmol) y trietilamina (2 ml, 14,3168 mmol). La mezcla resultante se calentó a 63 °C con un condensador durante 5 h. Los productos volátiles y DMF luego se evaporaron. El residuo resultante se diluyó con MeCN (20 ml) se filtró a través de un lecho de celite. Se añadió MeCN para lavar a través de celite y la solución amarillo claro resultante se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite amarillo. Este aceite se redisolvió en MeOH/DCM, se añadió sílice a esto, y se cargó en seco en la columna para purificación. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 25 g SNAP-Ultra, Isolera, MeOH/DCM, 0 a 10% en MeOH) para proporcionar el *compuesto d*el *título* como sólido blanco (0,882 g, 1,94 mmol, 40,9% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,63 – 3,46 (m, 3H), 3,37 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,21 (dd, *J* = 19,2, 11,0 Hz, 2H), 2,09 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 1,08 – 0,82 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 456,0, RT=1,51 minutos (*Método 28*).

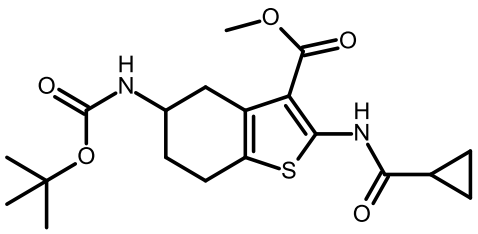
INTERMEDIARIO 182



2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de litio

El *intermediario 181* (453 mg, 0,9945 mmol) se suspendió en THF (10 ml) y se disolvió completamente mediante la adición de agua (1 ml) a esta. Luego se añadió monohidrato de hidróxido de litio (66 mg, 1,57 mmol) y la reacción se agitó a rt durante 2 días hasta completar. Los productos volátiles se evaporaron *al vacío* hasta que se secó el sólido. Se usó sin purificación adicional en reacciones de acoplamiento de amida. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,54 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,78 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,53 – 3,38 (m, 4H), 2,87 – 2,58 (m, 3H), 2,10 (dd, *J* = 11,1, 5,6 Hz, 1H), 1,99 (d, *J* = 12,1 Hz, 3H), 1,88 – 1,74 (m, 1H), 1,74 – 1,57 (m, 1H), 0,87 – 0,77 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 442,0, RT=0,904 minutos (*Método 15*).

INTERMEDIARIO 183

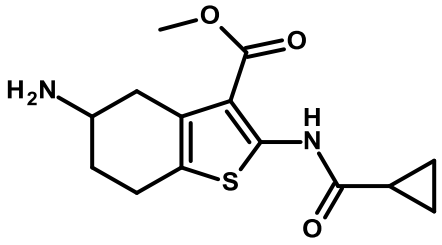


Metil-5-(ter-butoxicarbonilamino)-2-

(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato

El *intermediario 26* (3 g, 7,884 mmol) se disolvió en metanol (30 ml) y tolueno (60 ml) y (trimetilsilil)diazometano en hexanos (4,3 ml, 8,6 mmol, 2 mol/L) se añadió en porciones a rt. Se observó burbujeo durante algunos minutos, luego cesó. La reacción se calentó a 70 °C durante 3 h, luego los productos volátiles se evaporaron *al vacío*. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 100 g de SNAP-Ultra, Isolera, eluyendo con 0 a 50% de EtOAc en *i*-Hexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (2,117 g, 5,366 mmol, 68,06% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 11,44 (s, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,16 (dd, *J* = 17,1, 5,4 Hz, 1H), 2,82 – 2,68 (m, 2H), 2,61 (dd, *J* = 17,2, 7,4 Hz, 1H), 2,05 (tdd, *J* = 8,3, 5,8, 2,5 Hz, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,69 (tt, *J* = 7,8, 4,5 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,21 – 1,10 (m, 2H), 0,97 (dt, *J* = 8,1, 3,5 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 395,0, RT 1,57 minutos (*Método 15*).

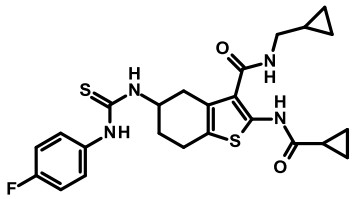
INTERMEDIARIO 184



5-amino-2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de metilo

El *intermediario 183* (2,170 g, 5,501 mmol) se disolvió en diclorometano (50 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (6 ml, 79,35 mmol). La reacción se agitó a rt durante 2 h, luego los productos volátiles se evaporaron *al vacío* y el residuo resultante se disolvió en metanol, se cargó en columnas 3*10g SCX-2 y se eluyó con NH_3 3 N en metanol. Esta purificación proporcionó el *compuesto d*el *título* (1,5 g, 5,1 mmol, 93% de rendimiento) como sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,04 – 2,88 (m, 2H), 2,75 – 2,54 (m, 2H), 2,38 – 2,20 (m, 1H), 2,04 (tt, *J* = 7,3, 5,1 Hz, 1H), 1,86 (d, *J* = 13,3 Hz, 3H), 1,47 (dtd, *J* = 12,4, 9,7, 5,9 Hz, 1H), 1,00 – 0,76 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 295,0, RT 0,83 minutos (*Método 15*).

INTERMEDIARIO 185

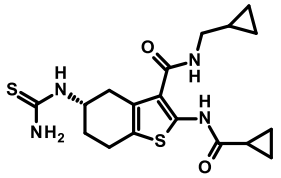


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(4-fluorofenil)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una solución de 1-fluoro-4-isotiocianatobenceno [154257-75-7] (110 µl, 0,9 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a r.t. antes de añadir el *ejemplo 109* (200 mg, 0,6 mmol). La solución se agitó durante 18 h bajo nitrógeno y la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo pálido. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (267 mg, 91%) como un sólido blanco. δ_H (250

MHz, Cloroformo-*d*) 12,09 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,20 – 7,02 (m, 4H), 6,11 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,33 – 3,10 (m, 3H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,68 – 2,50 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 2H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,11-1,04 (m, 3H), 0,94 – 0,84 (m, 2H), 0,61-0,55 (m, 2H), 0,31-0,25 (m, 2H).

INTERMEDIARIO 186

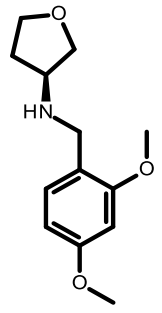


(5S)-5-(Carbamotioilamino)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Clorometanotioato de fenilo [1005-56-7] (0,23 ml, 1,65 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. El *intermediario 117* (500 mg, 1,5 mmol) en DCM (10 ml) y se añadió gota a gota trietilamina (0,63 ml, 4,5 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante 20 minutos y la mezcla de reacción se dividió en dos, y una porción se llevó a la reacción deseada. A (5S)-2-ciclopropanoamido-N-(ciclopropilmetil)-5-[(phenoximetanotioil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (352 mg, 0,75 mmol) en DCM (10 ml) se añadió amoníaco acuoso (2 ml, 34,1 mmol) y la mezcla se agitó a r.t. durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y agua (20 ml) seguido por salmuera (50 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío* para producir un sólido amarillo. El producto bruto se trituró con DCM /heptano y se recolectaron por

filtración para proporcionar el *compuesto d*el *título* (77 mg, 26%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 393,2, RT 1,659 minutos, 100% de pureza (*Método 12*). La capa acuosa se extrajo con isopropanol/cloroformo (2 x 20 ml), y las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se combinaron con el filtrado previo y se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite amarillo (80 mg). La fase acuosa se neutralizó a pH 7 usando solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se combinaron con el aceite amarillo anterior y se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo (300 mg). Se añadieron DCM y heptano al sólido bruto, que se sometió a sonicación para proporcionar un sólido blanco que se recolectó por filtración para proporcionar el *compuesto d*el *título* (117 mg, 40%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 393,10, RT 1,05 minutos, 95% de pureza (*Método 11*).

INTERMEDIARIO 187

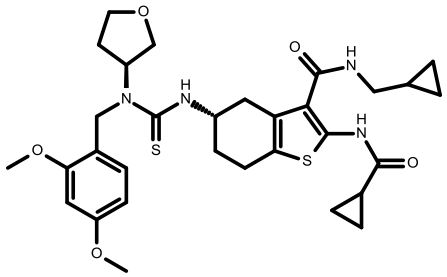


(3S)-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]tetrahidrofurano-3-amina

A una solución agitada de (3S)-tetrahidrofurano-3-amina (75 mg, 0,86 mmol) en DCM (3 ml) se añadió 2,4-dimetoxibenzaldehído (143 mg, 0,86 mmol), seguido por STAB (273 mg, 1,29 mmol). La mezcla se agitó a r.t. durante 2 horas. Se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio

y se tomó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (4 x 3 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se concentraron *al vacío* luego se purificó por cromatografía en columna flash en aminopropil sílice (elución por gradiente con 0-2% de metanol en TBME) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (175 mg, 75%) como un aceite incoloro. δ_H (250 MHz, DMSO-d_6) 7,17 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* 2,4 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* 8,2, 2,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 – 3,58 (m, 7H), 3,58 – 3,53 (m, 2H), 3,42 – 3,37 (m, 1H), 3,26 – 3,16 (m, 1H), 2,00 – 1,83 (m, 1H), 1,70 – 1,56 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 238,1, RT 0,4 minutos, pureza 90% *(Método 14)*.

INTERMEDIARIO 188

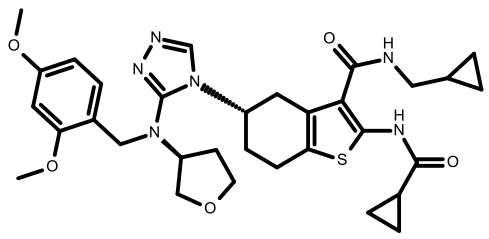


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[(2,4-dimetoxifenil)metil-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]carbamotioil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada de clorometanotioato de fenilo (45,7 µL, 0,33 mmol) en DCM (5 ml), a 0 °C se añadió el *intermediario 117* (100 mg, 0,3 mmol) y trietilamina (0,13 ml, 0,9 mmol) en DCM (5 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, luego se añadió el *intermediario 187* (85,4 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se concentró *al vacío* y se

purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-100% de TBME en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (182 mg, 91%) como un polvo blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,06 (s, 1H), 7,69 – 7,59 (m, 1H), 6,87 (d, *J* 7,3 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* 2,3 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,72 – 4,60 (m, 3H), 3,82 (td, *J* 8,6, 3,9 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,69 – 3,62 (m, 1H), 3,54 (dd, *J* 9,7, 4,3 Hz, 1H), 3,49 (q, *J* 8,5 Hz, 1H), 3,12 (t, *J* 6,2 Hz, 2H), 2,99 – 2,89 (m, 1H), 2,67 – 2,58 (m, 1H), 2,57 – 2,53 (m, 1H), 2,15 (dtd, *J* 12,7, 8,6, 3,9 Hz, 1H), 1,94 – 1,86 (m, 2H), 1,83 – 1,74 (m, 1H), 1,74 – 1,66 (m, 1H), 1,05 – 0,96 (m, 1H), 0,88 – 0,79 (m, 4H), 0,45 – 0,36 (m, 2H), 0,24 – 0,17 (m, 2H), 1 protón bajo DMSO. LCMS: $[M+H]^+$ 613,2, RT 1,28 minutos, pureza 92% (*Método 11*).

INTERMEDIARIO 189

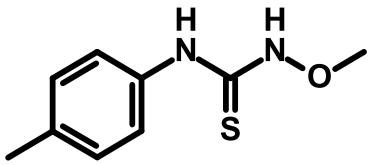


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,4-dimetoxifenil)metil-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 188* (75 mg, 0,11 mmol) en DMF (1 ml) se añadió hidrazida fórmica (14 mg, 0,23 mmol), seguido por dicloruro mercúrico (61 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 minutos, luego trietilamina (47 µL, 0,34 mmol) se añadió y la suspensión se calentó a 70 °C durante 1 h. La suspensión

se enfrió a r.t., se diluyó con DCM y se añadió kieselguhr. La mezcla se agitó durante 1 minuto luego se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite amarillo pálido, que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-15% metanol en TBME) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (48 mg, 60%) como un polvo blanco. LCMS $[M+H]^+$ 621,3, RT 1,14 minutos, pureza 89% (*Método 11*).

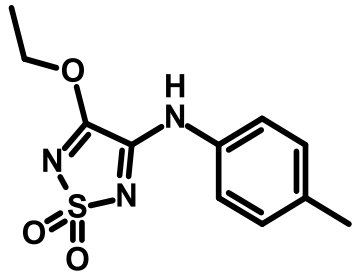
INTERMEDIARIO 190



1-Metoxi-3-(p-tolil)tiourea

Una solución de 1-isotiocianato-4-metilbenceno [622-59-3] (150 mg, 1,0 mmol) en THF (15 ml) se enfrió a 0 °C antes de la adición de clorhidrato de (aminooxi)metano(1:1) (420 mg, 5,0 mmol) y DIPEA (1,0 ml, 6,0 mmol). Se retiró el baño de hielo y la solución se agitó durante 16 h bajo nitrógeno. El sólido resultante se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para producir el producto bruto como una goma amarilla pálida que se disolvió en DCM y se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo pálido que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 12 a 60% de EtOAc en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (102 mg, 51%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 196,9, RT 0,99 minutos, 99% de pureza (*Método 6*).

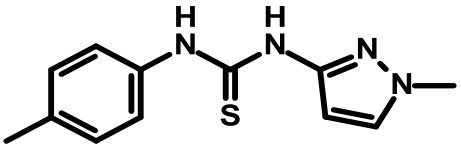
INTERMEDIARIO 191



4-etoxi-1,1-dioxo-N-(p-tolil)-1,2,5-tiadiazol-3-amina

4-Metilanilina [106-49-0] (67,5 mg, 0,63 mmol) se disolvió en EtOH (30 ml) y 3,4-dietoxi-1-{6},2,5-tiadiazol–1,1-diona [55904-84-2] (130 mg, 0,63 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* bruto (166 mg, 86%, 87% de pureza) que se utilizó sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ 267,95, RT 1,21 minutos, 87% de pureza (*Método 6*).

INTERMEDIARIO 192

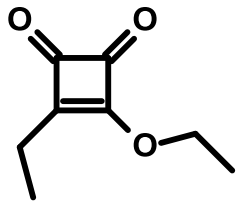


1-(1-Metilpirazol-3-il)-3-(p-tolil)tiourea

Una solución de 3-isotiocianato-1-metil-1H-pirazol [114874-28-1] (195 mg, 1,4 mmol) en DCM (15 ml) se enfrió a 0 °C antes de la adición de 4-metilanilina [106-49-0] (150 mg, 1,4 mmol). Se retiró el baño de hielo y la solución se agitó durante 4 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar el residuo bruto como un sólido amarillo pálido que se trituró con Et_2O/heptano. El sólido formado se recolectó por filtración y se secó al vacío para proporcionar el *compuesto d*el *título* (310 mg,

90%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 246,95, RT 1,09 minutos, 99% de pureza (*Método 6*).

INTERMEDIARIO 193

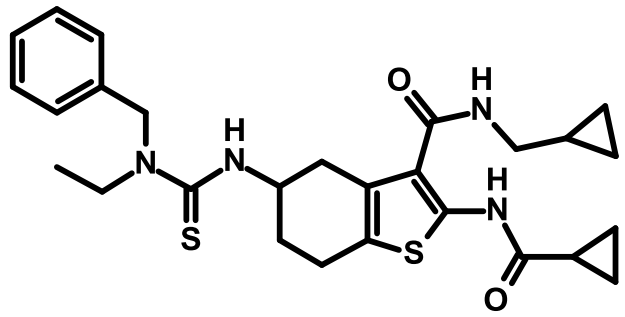


3-Etoxi-4-etil-ciclobut-3-ene-1,2-diona

A una solución de dietoxiciclobut-3-eno-1,2-diona [5231-87-8] (0,2 ml, 1,35 mmol) en THF (7 ml) se enfrió a -78 °C y se agitó bajo nitrógeno, se añadió bromuro de etilmagnesio 3 M en Et_2O (0,47 ml, 1,42 mmoL) gota a gota durante un período de 30 segundos y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió anhídrido trifluoroacético [407-25-0] (0,23 ml, 1,62 mmoL) seguido por cloruro de amonio acuoso 10% (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a r.t. y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se dividió entre solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (10 ml) y EtOAc (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El aceite amarillo pálido obtenido se disolvió en DCM (5 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 gotas) y la mezcla resultante se agitó a r.t. durante 15 minutos. La mezcla de reacción se secó (K_2CO_3), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 a 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (86 mg, 41%) como un aceite amarillo pálido. δ_H (500 MHz,

Cloroformo-*d*) 4,78 (q, *J* 7,1 Hz, 2H), 2,63 (q, *J* 7,6 Hz, 2H), 1,49 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,27 (t, *J* 7,6 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 155, RT 0,90 minutos, 97% de pureza (*Método 11*).

INTERMEDIARIO 194

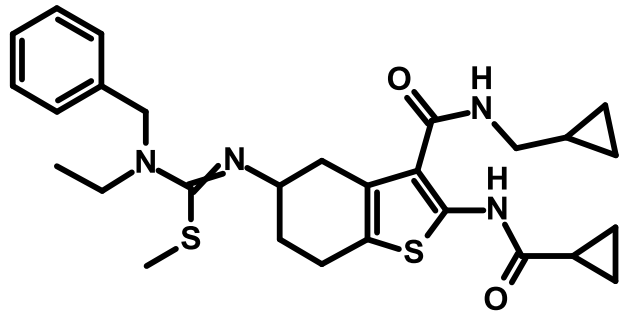


5-[[Bencil(etil)carbamotioil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Al *intermediario 122* (1,00 g, 2,70 mmol) en DCM (15 ml) se añadió trietilamina (0,82 g, 8,11 mmol). Una solución de clorometanotioato de fenilo [1005-56-7] (513 mg, 2,97 mmol) en DCM (30 ml) se enfrió a 0 °C y la solución de amina/trietilamina se añadió gota a gota a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a r.t. durante la noche. Se añadió una solución de N-etilbencilamina [14321-27-8] (548 mg, 4,06 mmol) en DCM (5 ml) y la reacción se agitó a r.t. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se disolvió en EtOAc (60 ml) y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico 1 M (2 x 10 ml), solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el filtrado adsorbed en sílice para la purificación por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 200 ml de 8:2 heptano /EtOAc seguido por 400 ml de cada uno de 7:3 - 6:4 - 5:5 -

4:6 - 3:7 y 2:8). Las fracciones se combinaron y se concentraron *al vacío* antes de destilar azeotrópicamente con EtOAc (10 ml). El residuo se secó bajo alto vacío durante 20 minutos para proporcionar el *compuesto d*el *título* (865 mg, 62%) como una espuma blancuzca. δ_H (250 MHz, CD_3OD) 12,17 (s, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 3H), 7,14 – 7,06 (m, 2H), 5,77 (t, *J* 4,7 Hz, 1H), 5,47 (d, *J* 7,9 Hz, 1H), 5,10 – 5,00 (m, 1H), 4,71 - 4,63 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,26 (dd, *J* 7,2, 5,2 Hz, 2H), 3,03 (dd, *J* 15,5, 4,5 Hz, 1H), 2,68 (dt, *J* 19,0, 5,0 Hz, 1H), 2,58 (dd, *J* 15,2, 3,8 Hz, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,02 - 1,97 (m, 1H), 1,89 – 1,81 (m, 1H), 1,71 - 1,66 (m, 1H), 1,25 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,14 - 1,09 (m, 2H), 1,08 – 1,00 (m, 1H), 0,94 – 0,88 (m, 2H), 0,61 – 0,56 (m, 2H), 0,27 (q, *J* 5,1 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 511, $[M+Na]^+$ 533, RT 1,33 minutos, 99% de pureza (*Método 6*).

INTERMEDIARIO 195



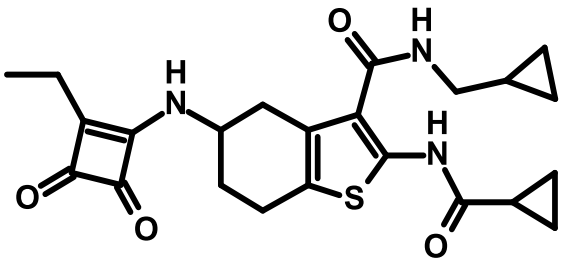
Intermediario 195

5-[[[Bencil(etil)amino]-metilsulfanil-metilene]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *intermediario 194* (865 mg, 1,69 mmol) en THF (18 ml) se añadió ter-butóxido de potasio 1 M en THF (5,08 ml, 5,08 mmol) gota a gota a 0 °C y la mezcla de

reacción se calentó a r.t. 5 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió yodometano [74-88-4] (313 mg, 2,20 mmol) en THF (5 ml). La reacción luego se dejó calentar a r.t. y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico 1 M (2 x 15 ml), solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (2 x 15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,73 g, 75%, 92% de pureza) como una espuma amarillo pálido. δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 12,20 (s, 1H), 7,31 – 7,20 (m, 5H), 5,97 (s, 1H), 4,60 – 4,45 (m, 2H), 4,06 (p, *J* 7,1, 6,6 Hz, 1H), 3,44 – 3,32 (m, 2H), 3,32 – 3,22 (m, 2H), 2,81 - 2,73 (m, 3H), 2,60 – 2,51 (m, 1H), 2,34 (s, 2,7H), 2,31 (s, 0,3 H), 1,89 – 1,79 (m, 2H), 1,66 (ddd, *J* 12,5, 7,9, 4,6 Hz, 1H), 1,15 – 1,07 (m, 5H), 1,07 – 0,99 (m, 1H), 0,87 (dp, *J* 10,3, 4,9 Hz, 2H), 0,56 – 0,50 (m, 2H), 0,25 (q, *J* 4,8 Hz, 2H). El ensanchamiento del pico se observó a temperatura ambiente debido a E/Z o isomerismo conformacional. LCMS $[M+H]^+$ 525, RT 1,06 minutos, 92% de pureza (*Método 6*).

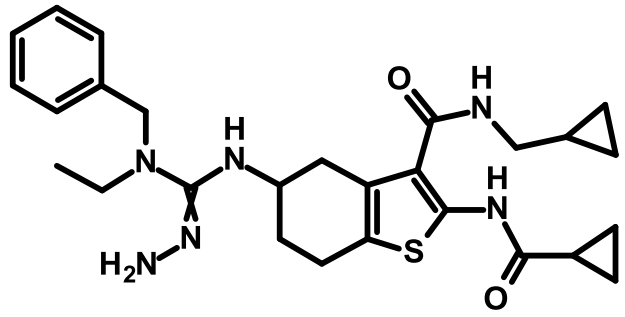
INTERMEDIARIO 196



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2-etil-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una solución del *ejemplo 109* (100 mg, 0,3 mmoL) y el *intermediario 193* (56 mg, 0,36 mmoL) en EtOH se agitó a r.t. durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se purificó por HPLC preparativa (pH bajo) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (86 mg, 65%) como un sólido blanco. δ_H (250 MHz, Cloroformo-*d*) 12,09 – 11,87 (m, 1H), 6,54 – 6,41 (m, 1H - Rotámero 1), 6,30 – 6,18 (m, 1H - Rotámero 2), 6,02 – 5,84 (m, 1H), 4,86 – 4,66 (m, 1H - Rotámero 2), 4,04 – 3,91 (m, 1H - Rotámero 1), 3,38 – 3,10 (m, 3H), 2,95 – 2,76 (m, 3H), 2,76 – 2,63 (m, 2H - Rotámero 1), 2,63 – 2,44 (m, 2H - Rotámero 2), 2,24 – 1,93 (m, 2H), 1,73 – 1,59 (m, 1H - osc. parcial por pico de agua), 1,38 – 1,16 (m, 3H), 1,17 – 1,00 (m, 3H), 0,98 – 0,82 (m, 2H), 0,66 – 0,47 (m, 2H), 0,34 – 0,14 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 442, RT 2,90 minutos, 100% de pureza (*Método 10*).

INTERMEDIARIO 197

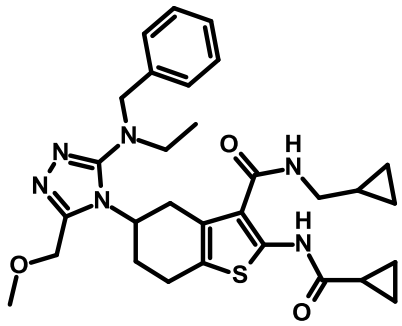


5-[(N-bencil-N-etil-carbamohidrazonoil)amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *intermediario 195* (627 mg, 1,23 mmol, 92% de pureza) en EtOH (10 ml) en un tubo de presión se añadió hidrato de hidrazina [10217-52-4] (1,2 ml, 23,90 mmol) y la mezcla de reacción se lavó con nitrógeno y se selló. La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 9 h

antes de dejar reposar a r.t. durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (2 x 5 ml), agua (2 x 10 ml) y salmuera (1 x 5 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (455 mg, 55%, 74% de pureza) como un aceite anaranjado pálido. LCMS $[M+H]^+$ 509, RT 1,01 minutos, 74% de pureza (*Método 11*).

INTERMEDIARIO 198

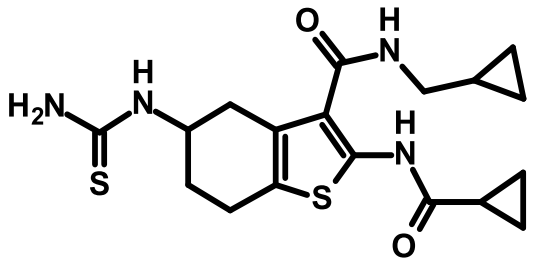


5-[3-[Bencil(etil)amino]-5-(metoximetil)-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *intermediario 197* (202 mg, 0,39 mmol) en DCM (8 ml) se añadió DIPEA (51 mg, 0,39 mmol) en DCM (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno y se enfrió a ~0 °C en un baño de hielo. A la solución agitada a ~ 0 °C se añadió cloruro de 2-metoxiacetilo [38870-89-2] (43 mg, 0,39 mmol) en DCM (0,5 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se calentó a r.t. durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml). Se añadió TFA [76-05-1] (0,5 ml) y la mezcla de reacción se selló en un tubo de presión bajo nitrógeno y la mezcla se calentó a 80 °C durante la noche.

La mezcla de reacción se mezcló con un previo experimento (20 mg, 0,039 mmol de material de partida) y se concentró *al vacío*, se redisolvió en 1:1 de MeCN /agua y se purificó por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (45,9 mg, 20%) que se destiló azeotrópicamente con MeCN (3 x 10 ml) para proporcionar un aceite marrón pálido. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 7,27 – 7,15 (m, 5H), 4,61 (d, *J* 13,1 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* 13,1 Hz, 1H), 4,57 - 4,51 (m, 1H), 4,25 (d, *J* 12,8 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* 12,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,28 – 3,12 (m, 5H), 2,82 (dd, *J* 16,5, 5,6 Hz, 1H), 2,79 – 2,71 (m, 1H), 2,46 (dd, *J* 15,2, 5,0 Hz, 1H), 2,32 (ddt, *J* 18,3, 12,1, 5,9 Hz, 1H), 1,83 - 1,78 (m, 1H), 1,65 – 1,57 (m, 1H), 1,09 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,04 – 0,90 (m, 5H), 0,44 (m, 2H), 0,23 – 0,15 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 563, RT 3,52 minutos, 96% de pureza (*Método 10*).

INTERMEDIARIO 199

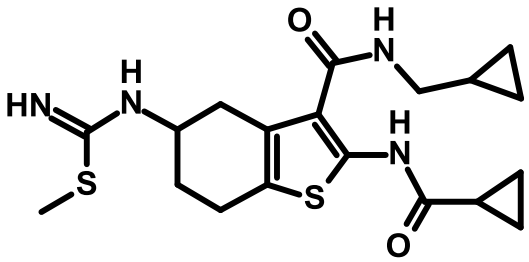


5-(Carbamotioilamino)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Al *intermediario 174* (0,11 g, 0,22 mmol) disuelto en MeOH (3,30 ml) se añadió carbonato de potasio (70,1 mg, 0,507 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h. La mezcla se concentró *al vacío* para proporcionar el residuo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con DCM/MeOH 0% 2 CV, 0-10% 8

CV, 10% 2 CV, 10-35% 10 CV) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,084 g, 99%) como un aceite amarillo pálido. LCMS $[M+H]^+$ 393,2, $[M+Na]^+$ 415,0, RT 1,556 minutos, 100,0% de pureza (*Método 1*).

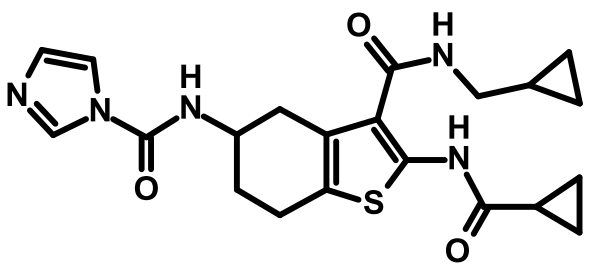
INTERMEDIARIO 200



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(metilsulfanilcarbonimidoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Al *intermediario 199* (0,32 g, 0,81 mmol) en THF (4,1 ml) se añadió yodometano [74-88-4] (0,10 ml, 1,59 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar un residuo amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (DCM/MeOH 0% 2 CV, 0-10% 10 CV, 10% 4 CV) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (329 mg, 99%) como un aceite amarillo pálido. LCMS $[M+H]^+$ 407,2, RT 1,609 minutos, 100,0% de pureza (*Método 1*).

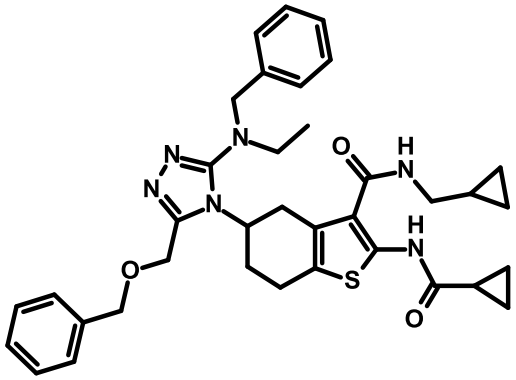
INTERMEDIARIO 201



N-[2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]imidazol-1-carboxamida

El *intermediario 122* (500 mg, 1,35 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se añadieron DIPEA (263 mg, 2,03 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol [530-62-1] (241 mg, 1,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~1 h, la solución del *intermediario 201* se usó directamente sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ 428,2, RT 1,283 minutos, 84,8% de pureza (*Método 4*).

INTERMEDIARIO 202

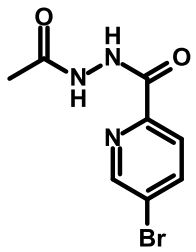


5-[3-[Bencil(etil)amino]-5-(benciloximetil)-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *intermediario 197* (195 mg, 0,38 mmol) en DCM (1 ml) se añadió DIPEA (50 mg, 0,38 mmol) en DCM (0,5 ml) y la mezcla de reacción se lavó con nitrógeno y se enfrió a ~0 °C en un baño de hielo. A la solución agitada a ~ 0 °C se añadió cloruro de 2(benciloxi)acetilo [19810-31-2] (35 mg, 0,19 mmol) en DCM (0,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a r.t. durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se añadió TFA [76-05-1] (0,5 ml) y la

mezcla se transfirió a un tubo de presión. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche seguido por 8 h adicionales. La mezcla de reacción se combinó con una reacción en escala pequeña (20 mg, 0,039 mmol) y se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (32 mg, 13%) como un aceite marrón claro que se destiló azeotrópicamente con MeCN (3 x 10 ml). δ_H (500 MHz, CD_3OD) 7,27 – 7,16 (m, 10H), 4,70 (d, *J* 12,7 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* 12,7 Hz, 1H), 4,55 - 4,48 (m, 1H), 4,54 (d, *J* 11,5 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* 11,5 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* 12,9 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* 12,8 Hz, 1H), 3,27 – 3,15 (m, 3H), 3,09 (qd, *J* 13,8, 7,1 Hz, 2H), 2,75 (dd, *J* 16,6, 5,7 Hz, 1H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,51 (dd, *J* 15,2, 5,3 Hz, 1H), 2,26 (ddt, *J* 18,2, 12,1, 6,0 Hz, 1H), 1,84 - 1,79 (m, 1H), 1,54 (br. d, *J* 12,0 Hz, 1H), 1,09 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,04 – 0,98 (m, 2H), 0,98 - 0,94 (m, 2H), 0,92 - 0,86 (m, 1H), 0,42 – 0,34 (m, 2H), 0,13-0,11 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 639, RT 4,08 minutos, 96% de pureza (*Método 10*).

INTERMEDIARIO 203

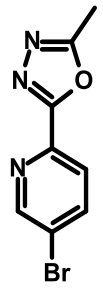


N'-acetil-5-bromopiridin-2-carbohidrazida

Acetohidrazida (0,37 g, 4,99 mmol) se agitó en DCM (10 ml) y DIPEA (0,87 ml, 4,99 mmol). Cloruro de 5-bromopiridin-2-carbonilo (1 g, 4,54 mmol) se añadió en porciones y la reacción se agitó durante 15 minutos. La reacción se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite. Se añadió

agua (10 ml) y la mezcla se sometió a sonicación lo que produjo la formación del coloide, se añadió DCM (30 ml) y se formó una emulsión, se añadieron más agua y DCM lo que produjo la floculación. La mezcla se filtró bajo vacío para eliminar el sólido marrón. El filtrado se separó y la capa de DCM orgánica se concentró *al vacío* para proporcionar un residuo marrón. La capa acuosa se añadió a este residuo y la se sometió a sonicación, el sólido marrón resultante se recolectó por filtración al vacío y se combinó con el sólido marrón inicial para proporcionar el *compuesto d*el *título* (683 mg, 55% a 95% de pureza). δ_H (250 MHz, DMSO-d_6) δ 10,44 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,80 (d, J 1,8 Hz, 1H), 8,28 (dd, J 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,95 (dd, J 8,4, 0,5 Hz, 1H), 1,91 (s, 3H).

INTERMEDIARIO 204

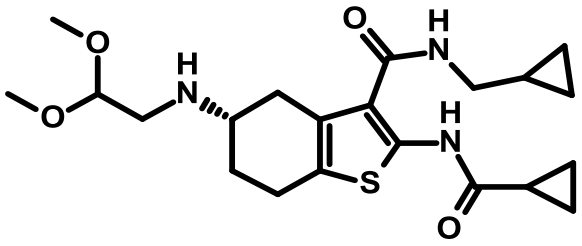


2-(5-bromo-2-piridil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

El *intermediario 203* (90%, 856 mg, 2,99 mmol) se agitó en DCM (15 ml), NEt_3 (2,8 ml, 20 mmol) se añadió seguido por cloruro de 4-metilbencensulfonilo (700 mg, 3,67 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 -

100% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (572mg, 80%) como un sólido blanco. δ_H (250 MHz, DMSO-d_6) δ 8,91 (dd, J 2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,31 (dd, J 8,5, 2,3 Hz, 1H), 8,09 (dd, J 8,5, 0,7 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H).

INTERMEDIARIO 205

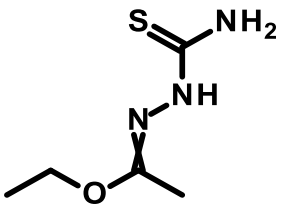


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(2,2-dimetoxietilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Al *intermediario 117* (1 g, 3 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió dimetoxiacetaldehído [51673-84-8] (60% acuoso, 452 µL, 2,99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Borohidruro de sodio [16940-66-2] (113 mg, 2,99 mmol) se añadió en porciones y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 15 minutos. La reacción se concentró *al vacío* y se diluyó con EtOAc (60 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto bruto (1,2 g) como un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 10% de MeOH en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,07 g, 84%) como un aceite amarillo que se solidificó en reposo. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,20 (s, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 1H), 4,40 (t, *J* 5,5 Hz, 1H), 3,27 (d, *J* 1,0 Hz, 6H), 3,24 – 3,15 (m, 1H), 3,15 – 3,05 (m, 1H), 2,87 (d, *J* 15,6 Hz, 1H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,70 (d, *J* 4,8 Hz, 2H), 2,69

– 2,64 (m, 1H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 2,42 (dd, *J* 15,4, 8,0 Hz, 1H), 2,01 – 1,93 (m, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,59 – 1,39 (m, 2H), 1,10 – 0,99 (m, 1H), 0,88 – 0,77 (m, 4H), 0,47 – 0,39 (m, 2H), 0,27 – 0,21 (m, 2H).

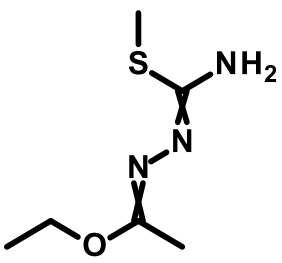
INTERMEDIARIO 206



N-carbamotioiletanhidrazonato de etilo

A una solución de clorhidrato de etil acetimdato [2208-07-3] (6,17 g, 49,9 mmol) en DMF (100 ml) bajo nitrógeno se añadió tiosemicarbazida [79-19-6] (4,55 g, 49,9 mmol) a r.t. y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h. La mezcla se vertió en agua helada (500 ml) y se agitó a 0 °C durante 1-2 h. El sólido se filtró y el precipitado se lavó con agua helada (20 ml) y se secó al aire durante 60 minutos y se secó al vacío durante la noche para proporcionar el *compuesto d*el *título* (4,73 g, 59%) como un sólido amorfo blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 8,94 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,15 (q, *J* 7,0 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,28 (t, *J* 7,0 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 162, RT 1,06 minutos, 100% de pureza (*Método 18*).

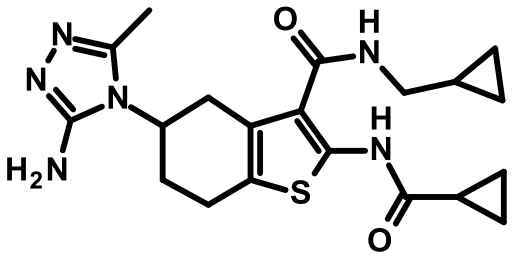
INTERMEDIARIO 207



N-[amino(metilsulfanil)metilen]etanhidrazonato de etilo

A una suspensión del *intermediario 206* (1,00 g, 6,20 mmol) en DCM (5 ml) bajo nitrógeno se añadió yodometano [74-88-4] (1,76 g, 12,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, se destiló azeotrópicamente con DCM y el residuo bruto se suspendió con EtOAc (40 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio (6 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,09 g, 92%, 92% de pureza) como un aceite amarillo pálido, mezcla de isómeros. ^{1}H RMN de isómero mayor: δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 4,99 (br. s, 2H), 4,13 (q, *J* 7,1 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,30 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). Otros isómeros configuracionales menores también se observan por ^{1}H RMN. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 176, RT 1,37 minutos, 92% de pureza (*Método 18*).

INTERMEDIARIO 208

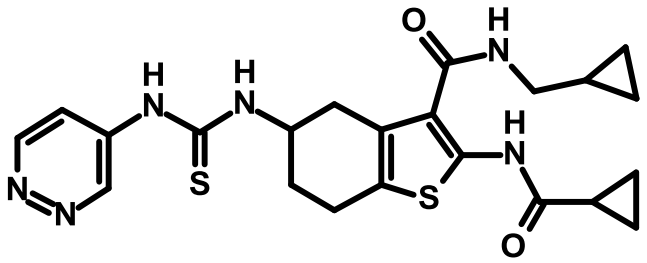


5-(3-Amino-5-metil-1,2,4-triazol-4-il)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Al *intermediario 122* (200 mg, 0,60 mmol) disuelto en DMF (0,5 ml) bajo nitrógeno se añadió el *intermediario 207 imidato* (946 mg, 5,40 mmol) disuelto en DMF (0,5 ml). La mezcla de reacción se selló en un tubo de presión y se

calentó a 120 °C durante 2 h antes de enfriar a r.t. La suspensión se filtró y se lavó con MeCN (0,2 ml) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (111 mg, 44%) como un sólido incoloro. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,23 (s, 1H), 7,67 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,35 – 4,15 (m, 1H), 3,18 - 3,07 (m, 3H), 2,88 – 2,79 (m, 3H), 2,41-2,36 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,00 (d, *J* 10,5 Hz, 1H), 1,92 (p, *J* 6,2, 5,7 Hz, 1H), 1,01 (tq, *J* 7,7, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 0,92 – 0,79 (m, 4H), 0,44 – 0,32 (m, 2H), 0,25 – 0,14 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 415, RT 2,18 minutos, 98% de pureza (*Método 16*).

INTERMEDIARIO 209

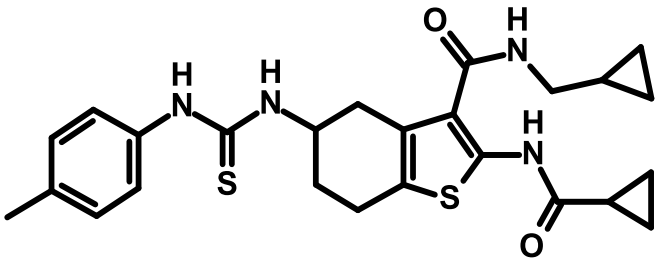


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(piridazin-4-ilcarbamotioilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una solución de piridazin-4-amina [20744-39-2] (134 mg, 1,41 mmol) en Et_2O (5 ml) se añadió gota a gota a una solución del *intermediario 175* (70%, 378 mg, 0,7 mmol) en isopropanol (5 ml) y DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a r.t. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-100% de EtOAc) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (136 mg, 41%) como un sólido amarillo claro. δ_H (250 MHz, Cloroformo-*d*) 12,13 (s, 1H), 7,47 – 7,35 (m, 2H), 7,16 – 7,01 (m, 2H), 5,89-5,85 (br s, 1H),

4,77 (s, 1H), 3,35-3,28 (m, 3H), 2,91-2,85 (m, 3H), 2,20-2,16 (m, 1H), 1,77 – 1,61 (m, 1H), 1,32-1,27 (m, 1H), 1,15-1,09 (m, 3H), 0,98 – 0,81 (m, 3H), 0,63-0,57 (m, 2H), 0,34-0,26 (m, 2H).

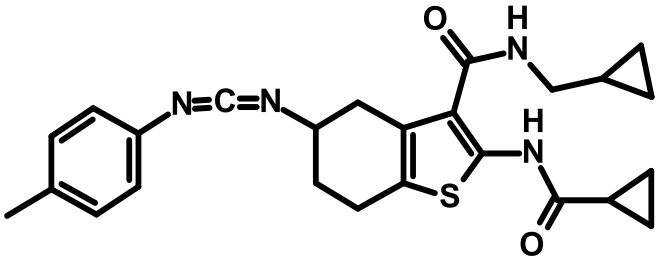
INTERMEDIARIO 210



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(p-tolilcarbamotioilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una solución de 1-isotiocianato-4-metilbenceno [622-59-3] (121 mg, 0,81 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió a 0 °C antes de la adición del *intermediario 122* (300 mg, 0,81 mmol) y DIPEA (211,9 µL, 1,217 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 M, solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto bruto como un sólido amarillo pálido que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 12 a 60% de EtOAc en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (340 mg, 84%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 483,05, RT 1,23 minutos, 97% de pureza (*Método 6*).

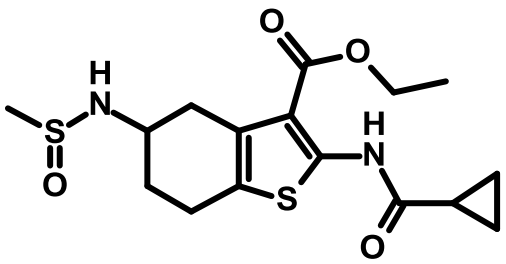
INTERMEDIARIO 211



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(p-toliliminometilenamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El cloruro de metansulfonilo [124-63-0] (32,3 µl, 0,41 mmol) se añadió durante un período de 10 minutos a una solución del *intermediario 210* (100 mg, 0,20 mmol), trietilamina (86,6 µl, 0,62 mmol), y DMAP [1122-58-3] (2,5 mg, cantidad catalítica) en DCM (4 ml) enfriados en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos antes de concentrar *al vacío* para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 5% a 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (75 mg, 70%, 87% de pureza). LCMS $[M+H]^+$ 449,2, [M+Na]+ 471,05 RT 1,39 minutos, 87% de pureza (*Método 6*).

INTERMEDIARIO 212



2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-(metansulfinamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

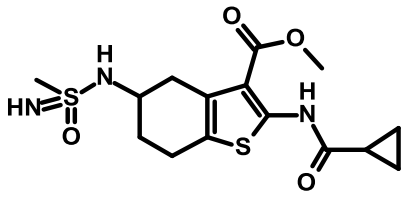
Se llevaron a cabo las siguientes dos reacciones, que difieren en la amina inicial del *intermediario 122* y *ejemplo 109*.

Reacción 1: Al *intermediario 122* (126 mg, 0,37 mmoL), metansulfinato de sodio [20277-69-4] (45 mg, 0,44 mmoL) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (84 mg, 0,44 mmoL) en DCM (5 ml) se añadió DIPEA (0,15 ml, 0,88 mmoL) y la solución resultante se agitó a r.t. bajo nitrógeno. Después de agitar durante 60 h a r.t. se añadieron metansulfinato de sodio [20277-69-4] (45 mg, 0,44 mmoL), EDCI (84 mg, 0,44 mmoL) y DIPEA (0,15 ml, 0,88 mmoL) y la agitación continuó a r.t. durante 6 h adicionales. La mezcla de reacción se combinó con la Reacción 2 para el desarrollo.

Reacción 2: Al *ejemplo 109* (158 mg, 0,512 mmoL), metansulfinato de sodio [20277-69-4] (63 mg, 0,62 mmoL) y EDCI (118 mg, 0,62 mmoL) en DCM (5 ml) se añadió DIPEA (0,21 ml, 1,23 mmoL) y la solución resultante se agitó a r.t. bajo nitrógeno durante 60 h. La mezcla de reacción se combinó con la Reacción 1 para el desarrollo. Las mezclas de reacción combinadas se diluyeron con DCM y se lavaron con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (10 ml), solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 a 100% de EtOAc en heptano, seguido por 0 a 20% de MeOH en EtOAc) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (183 mg, 56%) como un sólido blancuzco. δ_H (250 MHz, Cloroformo-*d*) 11,44 (s, 1H), 4,35 (q, *J* 7,0 Hz, 2H), 3,90 – 3,71 (m, 2H), 3,34 – 3,16 (m, 1H), 2,85 – 2,68 (m, 3H),

2,69 – 2,47 (m, 3H), 2,20 – 2,00 (m, 1H), 1,95 – 1,78 (m, 1H), 1,74 – 1,59 (m, 1H), 1,40 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,21 – 1,07 (m, 2H), 1,02 – 0,85 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 371, RT 1,20 minutos, 94% de pureza (*Método 6*).

INTERMEDIARIO 213

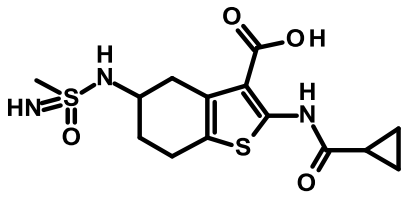


2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[(metilsulfonimidoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de metilo

A una solución del *intermediario 212* (180 mg, 0,49 mmoL) en DCM (5 ml) se añadió 2,2,2-trifluoroacetamida [354-38-1] (110 mg, 0,97 mmoL), óxido de magnesio [1309-48-4] (78 mg, 1,9 mmol), dímero de diacetato de rodio [15956-28-2] (5 mg, 0,012 mmoL) y diacetato de yodobenceno [3240-34-4] (235 mg, 0,73 mmoL) y la suspensión resultante se agitó a r.t. durante 16 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con DCM y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar una mezcla de *2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-(metansulfonamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo* y *2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[[S-metil-N-(2,2,2-trifluoroacetil)sulfonimidoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo* que se utilizó sin purificación adicional. A esta mezcla disuelta en MeOH (5 ml) se añadió carbonato de potasio (335 mg, 2,43 mmoL) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante la noche. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice

(elución por gradiente con 0 a 100% de EtOAc en heptano, seguido por 0 a 10% de MeOH en EtOAc) para proporcionar el *compuesto del título* deseado (44 mg, 19%) como un aceite amarillo. LCMS $[M+H]^+$ 372,00, RT 1,00 minutos, 94% de pureza (*Método 6*).

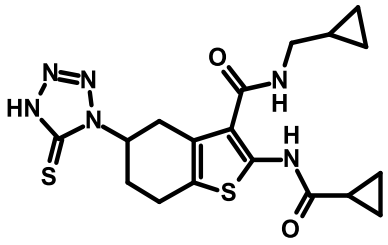
INTERMEDIARIO 214



Ácido 2-(Ciclopropanocarbonilamino)-5-[(metilsulfonimidoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

A una solución del *intermediario 213* (40 mg, 0,11 mmoL) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (3 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio [1310-66-3] (9 mg, 0,22 mmoL) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se diluyó con agua (5 ml). La solución acuosa se acidificó con solución acuosa de ácido clorhídrico 0,2 M hasta pH 2 y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) seguido por cloroformo/isopropanol (1:1, 3 x 20 ml). Las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (30 mg, 54%, 69% de pureza) como uina película amarilla. LCMS $[M+H]^+$ 358, RT 0,93 minutos, 69% de pureza (*Método 6*).

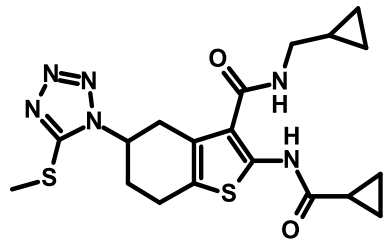
INTERMEDIARIO 215



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(5-tioxo-1H-tetrazol-4-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 175* (1,13 g, 3,01 mmol) se añadió a una solución de azida de sodio (196 mg, 3,01 mmol) en 2-propanol (80 ml) y agua (8 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La suspensión enfriada se filtró a través de Celite y se concentró *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,12 g, 49%, 55% de pureza) como un sólido amarillo pálido que se utilizó en la próxima etapa sin purificación. LCMS $[M+H]^+$ 419,05, $[M+Na]^+$ 440,95, RT 1,11 minutos, 55% de pureza (*Método 11*).

INTERMEDIARIO 216

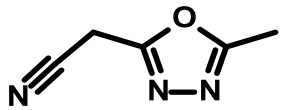


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(5-metilsulfaniltetrazol-1-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *intermediario 215* (1,12 g, 2,68 mmol) en THF (30 ml) se añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio 2 M (4,01 ml) a r.t. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y yodometano [74-88-4] (0,46 ml, 3,21 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 h, se

concentró *al vacío*, se diluyó con solución acuosa de ácido cítrico 10% (300 ml) y se extrajo con DCM (3 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-100% de EtOAc en heptano seguido por 0-40% de MeOH en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1 g, 81%, 94% de pureza). δ_H (250 MHz, Cloroformo-*d*) 12,01 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,49 – 3,13 (m, 4H), 2,99 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,65 – 2,25 (m, 2H), 1,75 – 1,64 (m, 2H), 1,21 – 1,11 (m, 2H), 0,99-0,91 (m, 2H), 0,59-0,51 (m, 2H), 0,31 – 0,13 (m, 2H).

INTERMEDIARIO 217

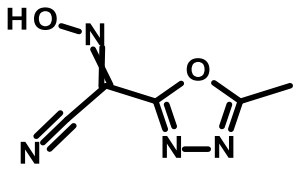


2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetonitrilo

El *intermediario 163* (90%, 2,8 g, 17,86 mmol) se agitó en tolueno (75 ml). $POCl_3$ (4,55 g, 29,68 mmol) se añadió y la suspensión se calentó a 80 °C durante 2,5 horas. La reacción se dejó enfriar y la suspensión se añadió al agua (100 ml) luego se tomó a pH7 usando solución acuosa saturada de Na_2CO_3. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (980 mg, 44%) como un sólido rojo.

δ_H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 4,02 (s, 2H), 2,58 (s, 3H). δH (500 MHz, DMSO-d_6) δ 4,57 (s, 2H), 2,51 (s, 3H).

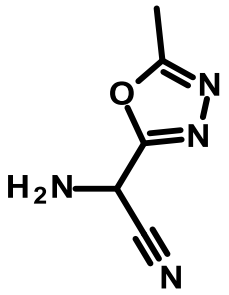
INTERMEDIARIO 218



2-hidroxiimino-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetonitrilo

El *intermediario 217* (880 mg, 7,15 mmol) se agitó en etanol seco (10 ml) y KOH en polvo (441 mg, 7,86 mmol) se añadió seguido por nitrito de ter-butilo (935 µl, 7,86 mmol). Se observó una exotermia y la reacción se enfrió en un baño de hielo durante 10 minutos luego se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Además se añadió nitrito de ter-butilo (250 µl, 2,1 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La suspensión marrón se diluyó con dietil éter y el sólido se recolectó por filtración al vacío para proporcionar un sólido anaranjado que se disolvió en agua (50 ml) y acidificó a pH1 usando solución acuosa de HCl 1 M. El producto se extrajo en EtOAc (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* como una mezcla 1:1 de isómeros E/Z, (912 mg, 80% a 95% de pureza) como un sólido rojo. δ_H (250 MHz, DMSO-d_6) δ 15,02 (s, 2H Isómero A+B), 2,61 (s, 3H Isómero A), 2,58 (s, 3H Isómero B).

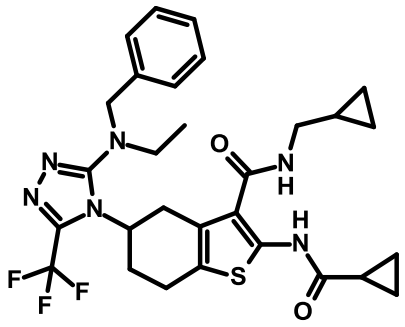
INTERMEDIARIO 219



2-amino-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetonitrilo

El *intermediario 218* (0,98 g, 6,44 mmol) se agitó en agua (6 ml) y se añadió lentamente la solución saturada de $NaHCO_3$ (6 ml). La mezcla se agitó hasta que había disuelto el material total. Ditionito de sodio (85%, 3,17 g, 15,46 mmol) se añadió en porciones durante 15 minutos, la reacción alcanzó 29 °C. La reacción se agitó durante 1 hora luego se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (208 mg, 16% a 68% de pureza) como un aceite anaranjado que se solidificó en reposo. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 5,53 (s, 1H), 2,53 (s, 3H). δ_H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 5,22 (s, 1H), 2,61 (s, 3H).

INTERMEDIARIO 220

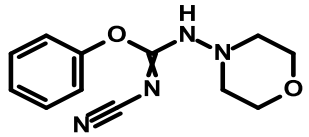


5-[3-[Bencil(etil)amino]-5-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *intermediario 197* (198 mg a 57% de pureza - 113 mg de producto estimado, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) en un tubo de presión se añadió anhídrido trifluoroacético [407-25-0] (46 mg en 0,2 ml 1,4-dioxano a partir de 230 mg en 1 ml de solución patrón, 0,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C bajo nitrógeno

durante 60 minutos. La mezcla de reacción se trató de nuevo con solución patrón de anhídrido trifluoroacético adicional [407-25-0] (0,2 ml, 0,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante la noche. TFA [76-05-1] (251 mg, 2,20 mol) se añadió bajo nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 50 minutos. Además se añadió TFA [76-05-1] (0,1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h adicionales. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto d*el *título* (32 mg, 25%) que se destiló azeotrópicamente a partir de MeCN (3 x 5 ml) para proporcionar un aceite marrón. LCMS $[M+H]^+$ 587, RT 1,36 minutos, 100% de pureza (*Método 11*).

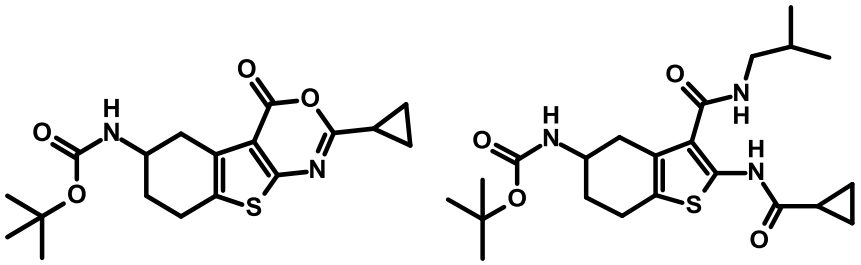
INTERMEDIARIO 221



3-Ciano-1-morfolino-2-fenil-isourea

N-cianocarbonimidato de difenilo [79463-77-7] (200 mg, 0,81 mmol, 97% de masa) y 4-aminomorfolina [4319-49-7] (100 mg, 0,98 mmol) se disolvieron en DCM (2 ml) y se añadieron 2-propanol (1,57 g, 26,1 mmol) y DIPEA (159 mg, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~1 h antes de concentrar *al vacío*. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 15-100% de EtOAc/hexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (170 mg, 85%) como un sólido blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 10,39 (s, 1H), 7,42 (t, *J* 7,8 Hz, 2H), 7,28 (t, *J* 7,4 Hz, 1H), 7,23 – 7,08 (m, 2H), 3,68 (s, 4H), 2,89 (s, 4H).

INTERMEDIARIOS 222 y 223



Intermediario 222

N-(2-ciclopropil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d][1,3]oxazin-6-il)carbamato de *ter*-butilo

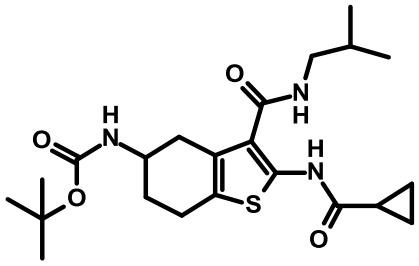
Intermediario 223

ter-Butil N-[2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(isobutilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il] carbamato de *ter*-butilo

A una solución del *intermediario 26* (1 g, 2,63 mmol) e isobutilamina [78-81-9] (288 mg, 3,94 mmol) en DCM (15 ml) se añadió EDCI (806 mg, 4,21 mmol) y la solución resultante se agitó a r.t. bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y la mezcla de reacción se trató con solución acuosa de ácido clorhídrico 0,1 N (15 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar un residuo bruto que se purificó por cromatografía flash en sílice (elución por gradiente con 100% de DCM, 3 minutos; DCM/MeOH (NH_4OH 10%) 2%, 3 minutos; DCM/MeOH (NH_4OH 10%) 5%, 3 minutos; DCM/MeOH (NH_4OH 10%) 10%, 5 minutos) seguido por TLC preparativa (DCM/MeOH (NH_4OH 10%) 5%) para proporcionar el *compuesto del título del intermediario 222* (391 mg, 41%) y el *compuesto del título del intermediario 223* (276 mg, 24%). *Intermediario 222* δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 12,15 (s, 1H), 5,94-

5,70 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,28 (dd, *J*=7,1, 5,2 Hz, 2H), 2,87-2,70 (m, 2H), 2,68-2,54 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 1H), 1,91-1,79 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,18-0,98 (m, 3H), 0,99-0,72 (m, 2H), 0,67-0,47 (m, 2H), 0,36-0,14 (m, 2H). El *intermediario 223* LCMS $[M+H]^+$ 436,24, $[M-H]^-$ 434,24, RT 3,09 minutos (Método 8)

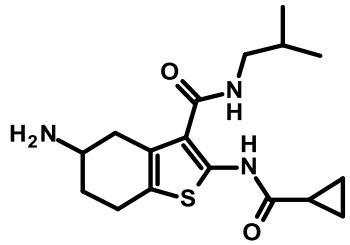
INTERMEDIARIO 223



N-[2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(isobutilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamato de *ter*-Butilo

El *intermediario 222* (0,39 g, 1,08 mmol) se disolvió en DMF (3 ml) y se añadió isobutilamina [78-81-9] (158 mg, 2,16 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 10 minutos en el microondas. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc y se lavó con agua (2 x). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite marrón que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 a 20% de DCM/MeOH-NH_4OH (10%)) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (320 mg, 68%) como un aceite amarillo. LCMS $[M+H]^+$ 436,24, $[M-H]^-$ 434,24, RT 3,05 minutos, 69,39% de pureza (*Método 8*).

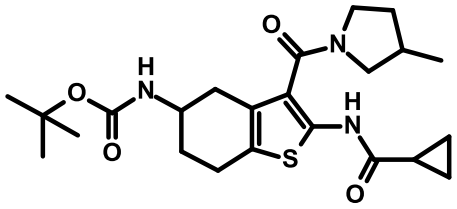
INTERMEDIARIO 224



5-Amino-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-isobutil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 223* (276 mg, 0,634 mmol) se disolvió en EtOH (2,0 g, 43,4 mmol) y se calentó a 60 °C. Se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (231 mg, 6,34 mmol) y la mezcla se calentó durante 2 h y luego se dejó reposar a r.t. durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (180 mg, 85%) que se utilizó como producto bruto. LCMS $[M+H]^+$ 336,17, RT 1,53 minutos (*Método 8*).

INTERMEDIARIO 225

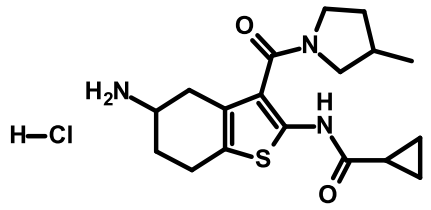


N-[2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(3-metilpirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamato de *ter*-butilo

Clorhidrato de 3-Metil-pirrolidina [120986-92-7] (0,15 g, 1,18 mmol) se suspendió en DCM (10 ml) y se añadió tris-(2-aminoetil)-amina poliestireno HL (0,40 g, 1,58 mmol, 3,95 mmol/g) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~10 minutos. El *intermediario 26* (300 mg, 0,79 mmol) y se añadió EDCI (0,19 g, 0,95 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~16. La mezcla de reacción se lavó con

agua, se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 20-100% de EtOAc/hexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (174 mg, 49%) como una goma amarilla pálida. LCMS $[M+H]^+$ 448,8, $[M+Na]^+$ 470,8, RT 2,283 minutos, 100,0% de pureza (*Método 2*). LCMS $[M+H]^+$ 448,8, $[M+Na]^+$ 470,8, RT 2,258 minutos, 100,0% de pureza (*Método 3*).

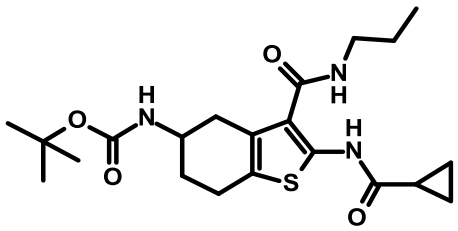
INTERMEDIARIO 226



N-[5-Amino-3-(3-metilpirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;clorhidrato

El *intermediario 225* (0,15 g, 0,34 mmol) se disolvió en cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 10,5 g, 40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~2 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar el producto que se liofilizó en agua/MeCN para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,13 g, 100%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 348,8, $[M+Na]^+$ 370,8, RT 1,223 minutos, 100% de pureza (*Método 2*). LCMS $[M+H]^+$ 348,8, $[M+Na]^+$ 370,5, RT 1,524 minutos, 100% de pureza (*Método 3*).

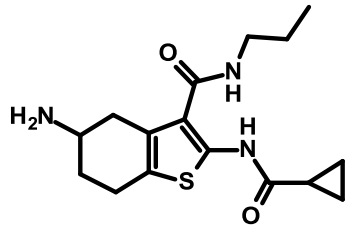
INTERMEDIARIO 227



N-[2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(propilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamato de *ter*-butilo

A una solución del *intermediario 26* (1 g, 2,63 mmol) y *n*-propilamina [107-10-8] (235 mg, 3,94 mmol) en DCM (15 ml) se añadió EDCI (806 mg, 4,21 mmol) y la solución resultante se agitó a r.t. bajo argón durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 0,1 N (15 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y la fase orgánica se concentró para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 100% de DCM 3 minutos; 2% de MeOH/DCM (10% de NH_4OH) 3 minutos; 5% de MeOH/DCM (10% de NH_4OH), 3 minutos; 10% de MeOH/DCM (10% de NH_4OH), 5 minutos) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (282 mg, 25%) como una espuma blanco. LCMS $[M+H]^+$ 422,25, RT 2,94 minutos, 88,53% de pureza (*Método 8*).

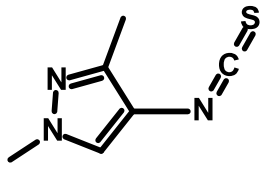
INTERMEDIARIO 228



5-Amino-2-(ciclopropanocarbonilamino)-*N*-propil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 227* (282 mg, 0,67 mmol) se disolvió en EtOH (2,11 g, 45,84 mmol) y se calentó a 60 °C. Se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (244 mg, 6,69 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h antes de concentrar *al vacío*. El residuo bruto se trituró en Et_2O para proporcionar el *compuesto d*el *título* (215 mg, 100%) como un polvo blanco. LCMS $[M+H]^+$ 322,18, RT 1,45 minutos (*Método 8*).

INTERMEDIARIO 229

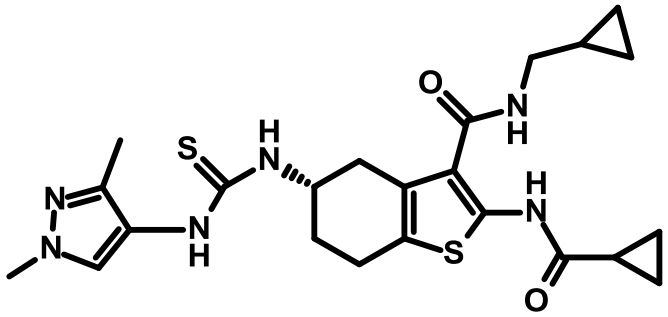


4-Isotiocianato-1,3-dimetil-pirazol

El diclorhidrato de 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-amina [1692-25-7] (291,0 mg, 1,502 mmol,) se disolvió en DCM (4,5 ml) bajo nitrógeno. 1,1'-tiocarbonildiimidazol (310,3 mg, 1,654 mmol) se añadió y la reacción se agitó a r.t. durante 5,5 h. La mezcla de reacción bruta luego se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (194,0 mg, 1,266 mmol,

84% de rendimiento) como un líquido amarillo pálido. LCMS $[M+H]^+$ 154,2, RT 0,839 minutos (*Método 15*).

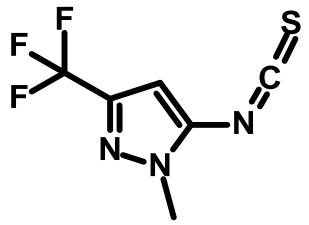
INTERMEDIARIO 230



(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 117* (313,5 mg, 0,9403 mmol) disuelto en DCM (3,7 ml) bajo nitrógeno se añadió DIPEA (0,23 ml, 1,3 mmol) seguido por una solución del *intermediario 229* (194,0 mg, 1,266 mmol) en DCM (1,0 ml). La reacción se agitó a r.t. durante 17,5 h antes de concentrar al vacío para proporcionar un aceite gris amarronado. Este aceite se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexano, 0% a 20% de MeOH en EtOAc) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (478,3 mg, 0,9338 mmol, 95% de masa, el rendimiento cuantitativo asumido y que el 5% de masa extra se debió al solvente) como un aceite gris amarronado. LCMS $[M+H]^+$ 487,0, RT 1,317 minutos, pureza 98% (*Método 15*).

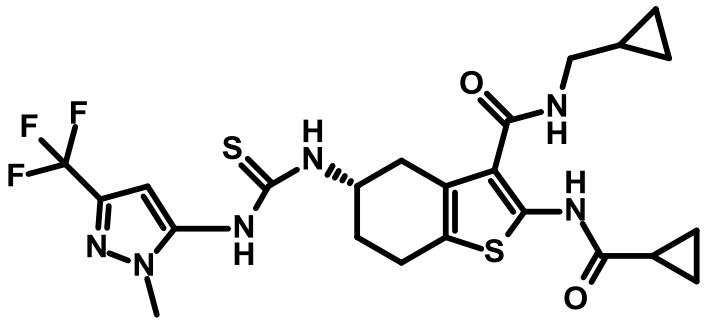
INTERMEDIARIO 231



5-isotiocianato-1-metil-3-(trifluorometil)pirazol

Ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (10,5 ml, 42,0 mmol, 4 mol/L) seguido por 1,1'-tiocarbonildiimidazol (4,38 g, 23,3 mmol) se añadieron a una solución agitada de 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-amina [149978-43-8] (3,49 g, 21,1 mmol) en DCM (63 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 4,5 h antes de dejar sin agitar durante 15,5 h adicionales. La mezcla de reacción se filtró y el sólido amarillo pálido se lavó con DCM (2 x 40 ml). El filtrado y los lavados se concentraron *al vacío* para proporcionar un líquido anaranjado que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 15% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (3,0430 g, 14,688 mmol, 70%) como un líquido incoloro. Para confirmar la presencia del *compuesto d*el *título*, algunas gotas de isobutilamina se añadieron a la muestra de LCMS del producto antes del análisis para proporcionar la tiourea, LCMS $[M+H]^+$ 281,0, RT 1,336 minutos, pureza 100% (*Método 15*).

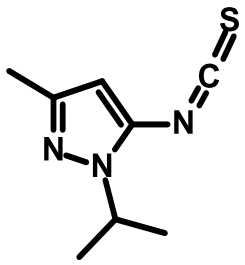
INTERMEDIARIO 232



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

DIPEA (0,57 ml, 3,3 mmol) seguido por una solución del *intermediario 231* (684,5 mg, 3,304 mmol) en DCM (5,0 ml) se añadió a una solución agitada del *intermediario 117* (1,000 g, 2,999 mmol) en DCM (10 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 4 h antes de concentrar al vacío para proporcionar un aceite amarillo. Este aceite se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* impuro como un aceite de durazno pálido que se re-purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 20% a 60% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,191 g, 2,203 mmol, 73% de rendimiento) como una espuma blanca. LCMS $[M+H]^+$ 541,0, RT 1,478 minutos, pureza 99% (*Método 15*).

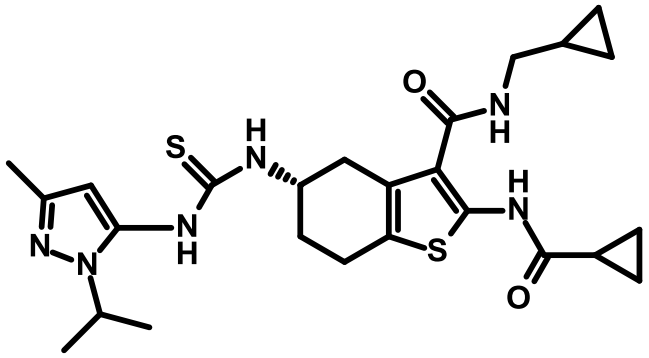
INTERMEDIARIO 233



1-Isopropil-5-isotiocianato-3-metil-pirazol

Se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1,25 ml, 5,00 mmol, 4 mol/L) seguido por 1,1'-tiocarbonildiimidazol (520,1 mg, 2,773 mmol) a una solución agitada de 1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-5-amina [1124-16-9] (368,2 mg, 2,513 mmol) en DCM (7,5 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 19 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido blanco se lavó con DCM (2 x 15 ml). El filtrado y los lavados se concentraron *al vacío* para proporcionar un aceite amarillo dorado que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 50% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (167,6 mg, 0,9246 mmol, 37%) como un líquido amarillo pálido. Para confirmar la presencia del *compuesto d*el *título*, se añadieron algunas gotas de isobutilamina a la muestra LCMS del producto antes del análisis para proporcionar la tiourea, LCMS $[M+H]^+$ 255,1, RT 1,256 minutos, pureza 99,6% (*Método 15*).

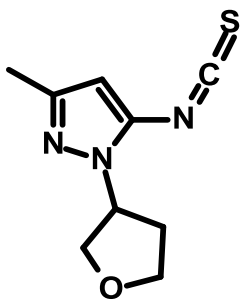
INTERMEDIARIO 234



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2-isopropil-5-metil-pirazol-3-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Se añadieron DIPEA (0,17 ml, 0,98 mmol) seguido por una solución del *intermediario 233* (167,6 mg, 0,9246 mmol) en DCM (1,0 ml) a una solución agitada del *intermediario 117* (250,0 mg, 0,7499 mmol) en DCM (2,75 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 17 h antes de concentrar al vacío para proporcionar un sólido oleoso amarillo pálido que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (422,0 mg, 0,7461 mmol, 91% de masa, rendimiento cuantitativo asumido y que el 9% de masa extra se debió al solvente) como una espuma blanca. LCMS $[M+H]^+$ 515,0, RT 1,432 minutos, pureza 99% (*Método 15*).

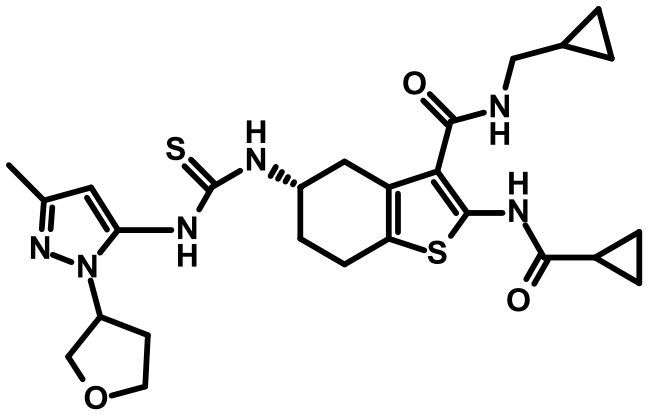
INTERMEDIARIO 235



5-isotiocianato-3-metil-1-tetrahidrofurano-3-il-pirazol

Se añadieron ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1,25 ml, 5,00 mmol, 4 mol/L) seguido por 1,1'-tiocarbonildiimidazol (294,2 mg, 1,568 mmol) a una solución agitada de 3-metil-1-(oxolan-3-il)-1H-pirazol-5-amina (250,0 mg, 1,420 mmol) en DCM (7,5 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 19 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido blanco se lavó con DCM (2 x 15 ml). El filtrado y los lavados se concentraron *al vacío* para proporcionar un aceite amarillo dorado que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 50% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (219,0 mg, 1,046 mmol, 74%) como un líquido amarillo pálido. Para confirmar la presencia del *compuesto d*el *título*, se añadieron algunas gotas de isobutilamina a la muestra de LCMS del producto antes del análisis para proporcionar la tiourea, LCMS $[M+H]^+$ 283,0, RT 1,186 minutos, pureza 99% (*Método 15*).

INTERMEDIARIO 236

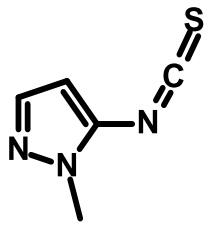


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(5-metil-2-tetrahidrofurano-3-il-pirazol-3-

il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

DIPEA (0,17 ml, 0,98 mmol) seguido por una solución del *intermediario 235* (219,0 mg, 1,046 mmol) en DCM (1,0 ml) se añadieron a una solución agitada del *intermediario 117* (250,0 mg, 0,7499 mmol) en DCM (2,75 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 17 h antes de concentrar al vacío para proporcionar un sólido oleoso amarillo pálido que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (385,4 mg, 0,7102 mmol, 95%) como una espuma blanca. LCMS $[M+H]^+$ 543,0, RT 1,389 minutos, pureza 99% (*Método 15*).

INTERMEDIARIO 237

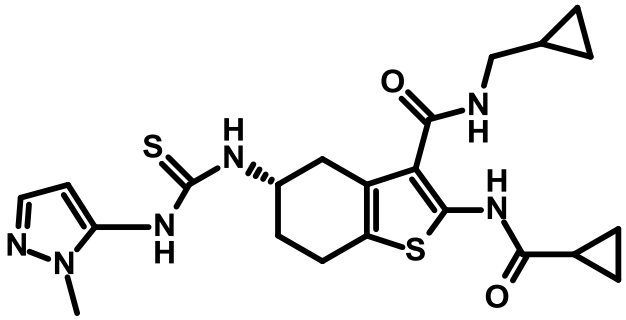


5-isotiocianato-1-metil-pirazol

Ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (10,5 ml, 42,0 mmol, 4 mol/L) seguido por 1,1'-tiocarbonildiimidazol (4,361 g, 23,25 mmol) se añadieron a una solución agitada de 1-metil-1H-pirazol-5-ilamina [1192-21-8] (2,110 g, 21,07 mmol) en DCM (63 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 24,5 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido amarillo pálido se lavó con DCM (2 x 40 ml). El filtrado y los lavados se concentraron *al vacío* para proporcionar un líquido amarillo que se purificó por

cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 50% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,7164 g, 12,332 mmol, 59%) como un líquido amarillo. Para confirmar la presencia del *compuesto d*el *título*, se añadieron algunas gotas de isobutilamina a la muestra de LCMS del producto antes del análisis para proporcionar la tiourea, LCMS $[M+H]^+$ 213,0, RT 1,021 minutos (*Método 15)*.

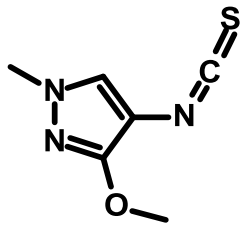
INTERMEDIARIO 238



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2-metilpirazol-3-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

DIPEA (0,70 ml, 4,0 mmol) seguido por una solución del *intermediario 237* (565,4 mg, 4,062 mmol) en DCM (5,0 ml) se añadieron a una solución agitada del *intermediario 117* (1,034 g, 3,101 mmol) en DCM (10,5 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 3 h antes de concentrar al vacío para proporcionar un sólido amarillo pálido que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,3368 g, 2,829 mmol, 91%) como una espuma blanca. LCMS $[M+H]^+$ 473,0, RT 1,306 minutos, pureza 100% (*Método 15*).

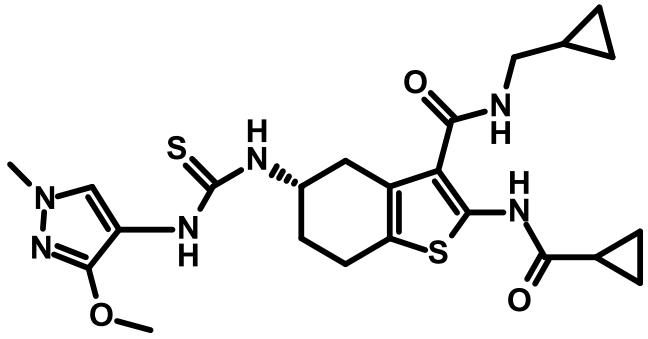
INTERMEDIARIO 239



4-isotiocianato-3-metoxi-1-metil-pirazol

1,1'-tiocarbonildiimidazol (745,1 mg, 3,972 mmol) se añadió a una solución agitada de 3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-amina clorhidrato [1431962-46-7] (610,5 mg, 3,545 mmol) en DCM (10,5 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 4,5 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido anaranjado que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (385,0 mg, 2,275 mmol, 64%) como un sólido blanco. Para confirmar la presencia del *compuesto d*el *título*, se añadieron algunas gotas de isobutilamina a la muestra de LCMS del producto antes del análisis para proporcionar la tiourea, LCMS $[M+H]^+$ 243,0, RT 1,106 minutos, pureza 100% (*Método 15*).

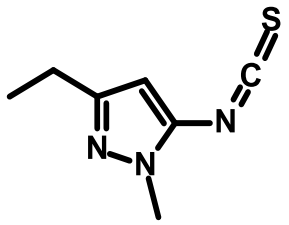
INTERMEDIARIO 240



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(3-metoxi-1-metil-pirazol-4-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

DIPEA (0,17 ml, 0,98 mmol) seguido por una solución del *intermediario 239* (165,1 mg, 0,9758 mmol) en DCM (1,0 ml) se añadieron a una solución agitada del *intermediario 117* (249,3 mg, 0,7478 mmol) en DCM (2,75 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 45 min antes de concentrar al vacío para proporcionar un sólido blancuzco que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (376,0 mg, 0,7481 mmol, rendimiento cuantitativo) como una espuma blanca. LCMS $[M+H]^+$ 503,0, RT 1,361 minutos, pureza 100% (*Método 15*).

INTERMEDIARIO 241

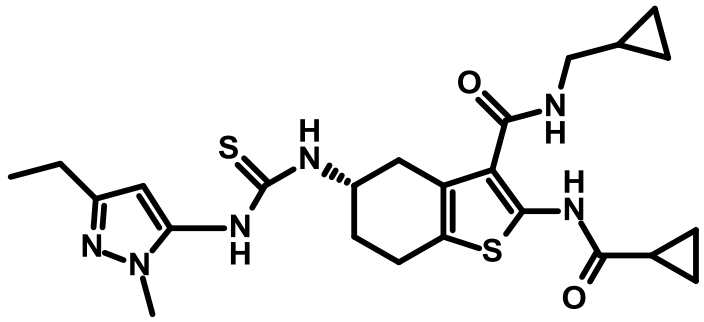


3-etil-5-isotiocianato-1-metil-pirazol

Ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1,25 ml, 5,00 mmol, 4 mol/L) seguido por 1,1'-tiocarbonildiimidazol (560,1 mg, 2,986 mmol) se añadieron a una solución agitada de 3-etil-1-metil-1H-pirazol-5-amina [3524-46-7] (329,1 mg, 2,498 mmol) en DCM (7,5 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo dorado que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 50% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (205,2 mg, 1,227 mmol, 49%) como un líquido amarillo. Para

confirmar la presencia del *compuesto del título*, se añadieron algunas gotas de isobutilamina a la muestra LCMS del producto antes de análisis para proporcionar la tiourea, LCMS $[M+H]^+$ 241,1, RT 1,222 minutos, pureza 100% (*Método 15)*.

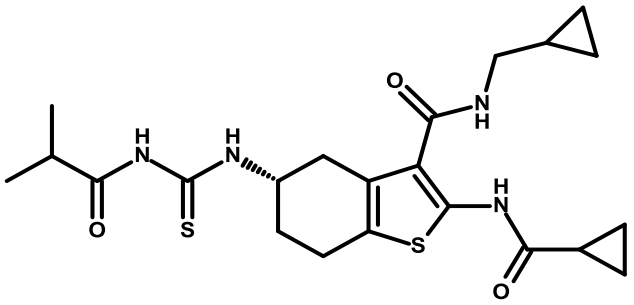
INTERMEDIARIO 242



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(5-etil-2-metil-pirazol-3-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

DIPEA (0,17 ml, 0,98 mmol) seguido por una solución del *intermediario 241* (205,2 mg, 1,227 mmol) en DCM (1,0 ml) se añadieron a una solución agitada del *intermediario 117* (249,3 mg, 0,7478 mmol) en DCM (2,75 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 6 h antes de concentrar al vacío para proporcionar un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto del título* (327,6 mg, 0,6543 mmol, 88%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 501,0, RT 1,378 minutos, pureza 100% (*Método 15)*.

INTERMEDIARIO 243

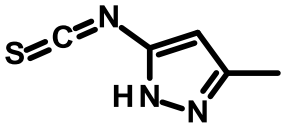


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(2-metilpropanoilcarbamotioilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 117* (150 mg, 0,450 mmol) disuelto en DCM (5 ml) bajo nitrógeno se añadió DIPEA (0,12 ml, 0,675 mmol) seguido por isotiocianato de 2-metilpropanocarbonilo (92 mg, 0,675 mmol).

La reacción se agitó a r.t. durante 65 h antes de concentrar al vacío para proporcionar una goma. Este se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 10% a 70% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (144 mg, 0,311 mmol, 69%) como un sólido blancuzco. LCMS $[M+H]^+$ 463,0, RT 2,39 minutos, pureza 87% (*Método 1*).

INTERMEDIARIO 244

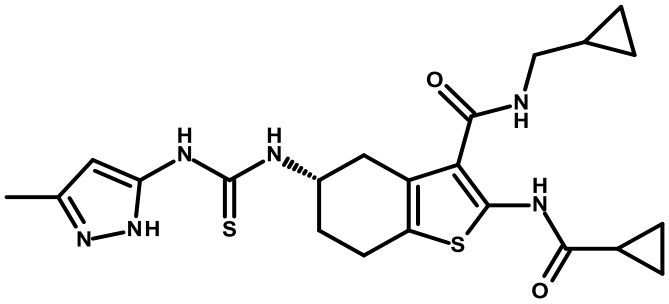


5-isotiocianato-3-metil-1H-pirazol

A una solución de carbonato de sodio (10,9 g, 103 mmol) y tiofósgeno (4,74 g, 41,2 mmol) en se añadió agua (30 ml) una solución de 3-metil-1H-pirazol-5-amina [31230-17-8] (291,0 mg, 1,502 mmol,) en DCM (15 ml). La mezcla se agitó

a temperatura ambiente durante 2 h luego se añadió al DCM (100 ml) y agua (100 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se hicieron pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron *al vacío* para proporcionar una goma marrón. Esta se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 10% a 100% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,65 g, 4,70 mmol, 23% de rendimiento) como un líquido amarillo pálido. LCMS $[M+H]^+$ 140,4, RT 0,58 minutos, pureza 61% (*Método* 7).

INTERMEDIARIO 245



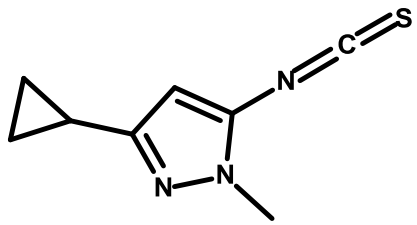
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 117* (400 mg, 1,20 mmol) disuelto en DCM (20 ml) bajo nitrógeno se añadió DIPEA (0,84 ml, 4,80 mmol) seguido por el *intermediario 244* (250 mg, 1,80 mmol).

La reacción se agitó a r.t. durante 16 h. Se añadió 3-Metil-1H-pirazol-5-amina (200 mg, 2,10 mmol) como una solución en acetonitrilo (5 ml). La reacción se agitó a

r.t. durante 1 h antes de concentrar al vacío para eliminar el DCM. Se añadió acetonitrilo (10 ml) y la mezcla se agitó a 90 ˚C durante 16 h. La mezcla se enfrió a r.t. antes de concentrar al vacío para proporcionar una goma. Esto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 25% a 100% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* impuro (186 mg) como una goma amarilla. Esto también se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 30% a 80% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (124 mg, 0,262 mmol, 22%) como una goma amarilla. LCMS $[M+H]^+$ 473,0, RT 1,87 minutos, pureza 80% (*Método 3*).

INTERMEDIARIO 246

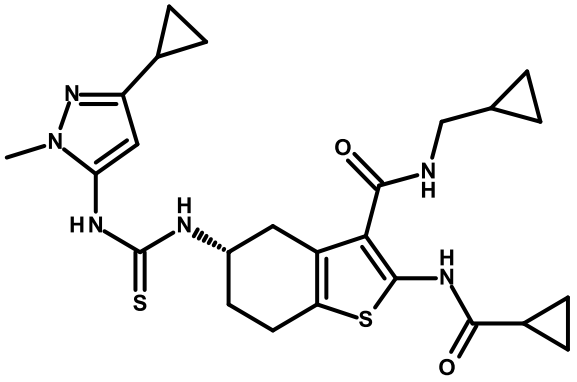


3-ciclopropil-5-isotiocianato-1-metil-pirazol

3-Ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina [118430-74-3] (2,50 g, 18,2 mmol,) se disolvió en DCM (50 ml) bajo nitrógeno. Se añadió 1,1'-Tiocarbonildiimidazol (3,97 g, 20,0 mmol) y la reacción se agitó a r.t. durante 64 h. La mezcla de reacción bruta luego se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 20% a 100% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (135 mg, 0,753 mmol,

21% de rendimiento) como un líquido amarillo pálido. LCMS $[M+H]^+$ 180,2, RT 1,02 minutos, pureza 99% (*Método* 7).

INTERMEDIARIO 247

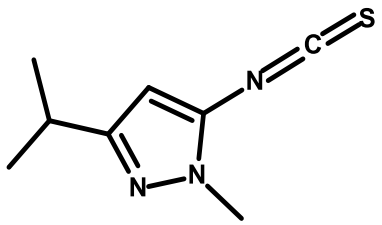


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 117* (1,0 g, 3,00 mmol) disuelto en DCM (10 ml) bajo nitrógeno se añadió DIPEA (0,79 ml, 4,50 mmol) seguido por el *intermediario 246* (591 mg, 3,30 mmol).

La reacción se agitó a r.t. durante 1 h antes de concentrar al vacío para proporcionar una goma. Esto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 30% a 100% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,38 g, 2,69 mmol, 90%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 513,2, RT 1,38 minutos, pureza 99% (*Método* 7).

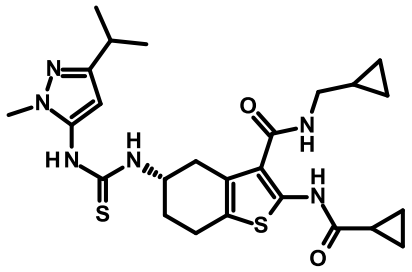
INTERMEDIARIO 248



3-isopropil-5-isotiocianato-1-metil-pirazol

3-Isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina [3702-12-3] (0,50 g, 3,59 mmol,) se disolvió en DCM (10 ml) bajo nitrógeno. Se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (782 mg, 3,95 mmol) y la reacción se agitó a r.t. durante 1 h. La mezcla de reacción bruta luego se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 5% a 75% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (213 mg, 1,18 mmol, 33% de rendimiento) como un líquido amarillo pálido. LCMS $[M+H]^+$ 182,2, RT 1,10 minutos, pureza 99% (*Método* 7).

INTERMEDIARIO 249

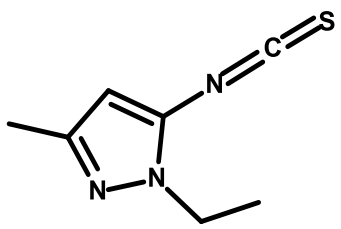


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(5-isopropil-2-metil-pirazol-3-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 117* (200 mg, 0,600 mmol) disuelto en DCM (10 ml) bajo nitrógeno se añadió DIPEA (0,16 ml, 0,900 mmol) seguido por el *intermediario*

248 (163 mg, 0,900 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante 2 h antes de concentrar al vacío para proporcionar una goma. Esto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 30% a 100% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (283 mg, 0,548 mmol, 91%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 515,2, RT 2,00 minutos, pureza 100% (*Método 1*).

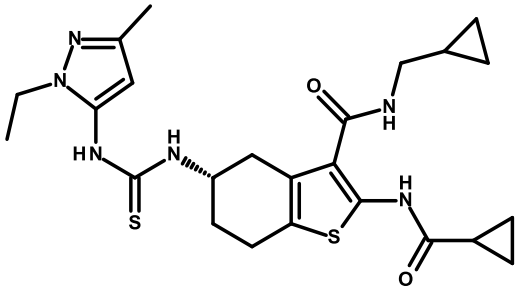
INTERMEDIARIO 250



1-etil-5-isotiocianato-3-metil-pirazol

1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-amina [3524-33-2] (0,50 g, 3,80 mmol,) se disolvió en DCM (10 ml) bajo nitrógeno. Se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (830 mg, 4,20 mmol) y la reacción se agitó a r.t. durante 4 h. La mezcla de reacción bruta luego se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 30% a 100% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (144 mg, 0,861 mmol, 23% de rendimiento) como un líquido amarillo pálido. LCMS $[M+H]^+$ 168,0, RT 1,39 minutos, pureza 100% (*Método* 7).

INTERMEDIARIO 251

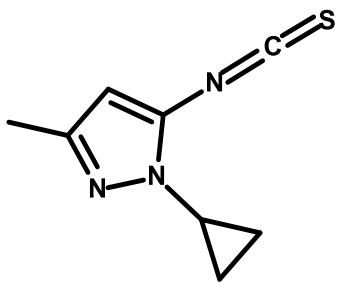


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2-etil-5-metil-pirazol-3-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 117* (200 mg, 0,600 mmol) disuelto en DCM (10 ml) bajo nitrógeno se añadió DIPEA (0,16 ml, 0,900 mmol) seguido por el *intermediario 250* (145 mg, 0,870 mmol).

La reacción se agitó a r.t. durante 16 h antes de concentrar al vacío para proporcionar una goma. Esto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 30% a 100% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (300 mg, 0,870 mmol, 100%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 501,0, RT 2,00 minutos, pureza 100% (*Método 3*).

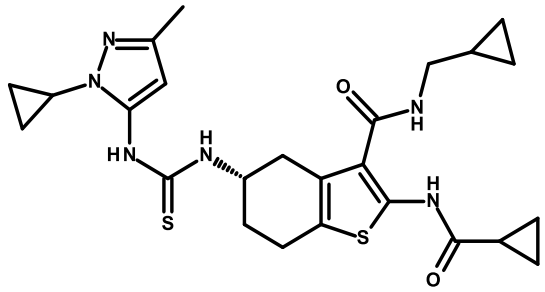
INTERMEDIARIO 252



1-ciclopropil-5-isotiocianato-3-metil-pirazol

2-ciclopropil-5-metil-pirazol-3-amina (352 mg, 2,57 mmol,) se disolvió en DCM (10 ml) bajo nitrógeno. Se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (559 mg, 2,82 mmol) y la reacción se agitó a r.t. durante 4 h. La mezcla de reacción bruta luego se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 30% a 100% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (105 mg, 0,586 mmol, 23% de rendimiento) como un líquido amarillo pálido. LCMS $[M+H]^+$ 180,0, RT 1,41 minutos, pureza 100% (*Método* 7).

INTERMEDIARIO 253

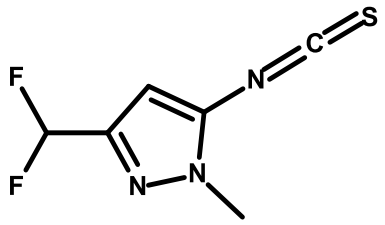


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2-ciclopropil-5-metil-pirazol-3-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 117* (200 mg, 0,600 mmol) disuelto en DCM (10 ml) bajo nitrógeno se añadió DIPEA (0,16 ml, 0,900 mmol) seguido por el *intermediario 252* (105 mg, 0,600 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante 16 h antes de concentrar al vacío para proporcionar una goma. Esta se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 30% a 100% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el

título (282 mg, 0,550 mmol, 92%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 513,0, RT 2,03 minutos, pureza 100% (*Método 3*).

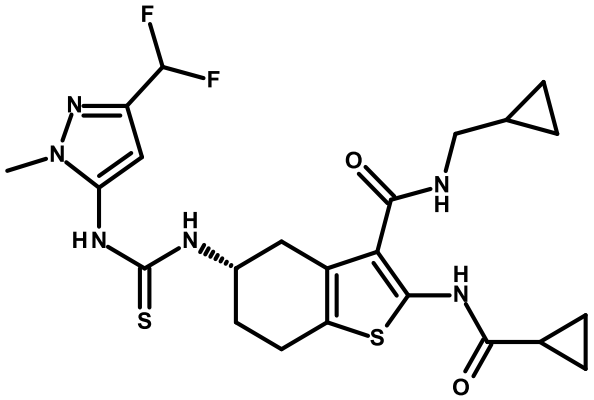
INTERMEDIARIO 254



3-(difluorometil)-5-isotiocianato-1-metil-pirazol

5-(Difluorometil)-2-metil-pirazol-3-amina (2,00 g, 13,6 mmol,) se disolvió en DCM (50 ml) bajo nitrógeno. Se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (2,96 mg, 15,0 mmol). Se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (6,80 ml, 27,2 mmol, 4 mol/L) y la reacción se agitó a r.t. durante 2 h. La mezcla de reacción bruta se filtró y luego se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 5% a 50% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (817 mg, 4,32 mmol, 32% de rendimiento) como un líquido amarillo pálido. LCMS RT 0,95 minutos, pureza 100% (*Método* 7).

INTERMEDIARIO 255

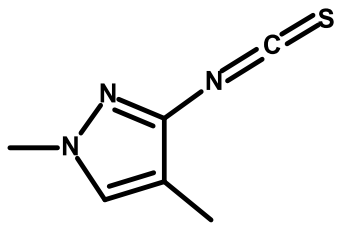


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 117* (1,2 g, 3,60 mmol) disuelto en DCM (10 ml) bajo nitrógeno se añadió DIPEA (0,95 ml, 5,40 mmol) seguido por el *intermediario 254* (885 mg, 4,68 mmol).

La reacción se agitó a r.t. durante 40 minutos antes de concentrar al vacío para proporcionar una goma. Esto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 50% a 100% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,75 g, 3,35 mmol, 93%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 523,2, RT 1,43 minutos, pureza 99% (*Método* 7).

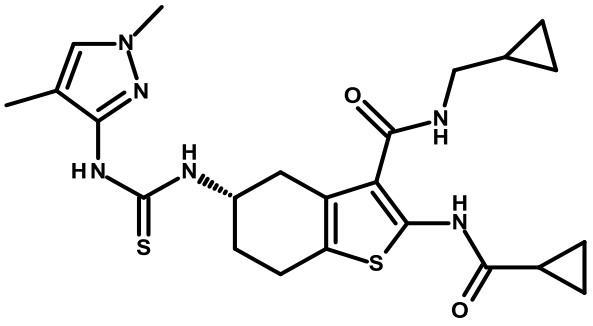
INTERMEDIARIO 256



3-Isotiocianato-1,4-dimetil-pirazol

1,4-Dimetil-1H-pirazol-3-amina [85485-61-6] (550 mg, 4,75 mmol,) se disolvió en DCM (10 ml) bajo nitrógeno. Se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (941 mg, 4,75 mmol) y la reacción se agitó a r.t. durante 16 h. La mezcla de reacción bruta luego se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 20% a 100% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (470 mg, 4,75 mmol, 100% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 154,2, RT 0,90 minutos, pureza 100% (*Método* 7).

INTERMEDIARIO 257



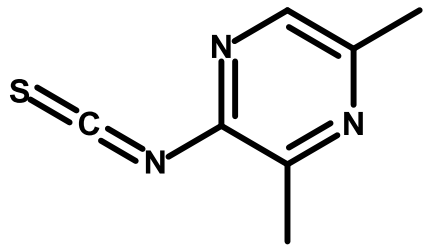
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(1,4-dimetilpirazol-3-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 117* (210 mg, 0,630 mmol) disuelto en DCM (10 ml) bajo nitrógeno se añadió

DIPEA (0,17 ml, 0,900 mmol) seguido por el *intermediario 256* (120 mg, 0,780 mmol).

La reacción se agitó a r.t. durante 2 h antes de concentrar al vacío para proporcionar una goma. Esto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 30% a 100% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (301 mg, 0,619 mmol, 98%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 487,0, RT 2,19 minutos, pureza 99% (*Método 3*).

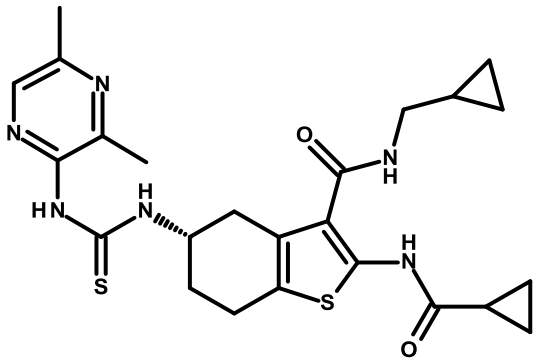
INTERMEDIARIO 258



2-Isotiocianato-3,5-dimetil-pirazina

A una solución de piridina (0,51 ml, 6,20 mmol) y 3,5-dimetilpirazin-2-amina [91678-81-8] (308 mg, 2,50 mmol) en DCM (4,5 ml) se añadió una solución de tiofósgeno (0,21 ml, 2,70 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h luego se concentró *al vacío* para proporcionar una goma marrón. Esto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 50% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (303 mg, 1,83 mmol, 73% de rendimiento) como un líquido rojo oscuro.

INTERMEDIARIO 259

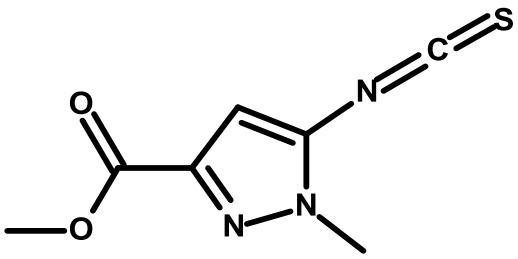


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(3,5-dimetilpirazin-2-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 117* (205 mg, 0,615 mmol) disuelto en DCM (10 ml) bajo nitrógeno se añadió DIPEA (0,16 ml, 0,922 mmol) seguido por el *intermediario 258* (132 mg, 0,799 mmol).

La reacción se agitó a r.t. durante 1 h antes de concentrar al vacío para proporcionar una goma. Esto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 30% a 100% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (306 mg, 0,799 mmol, 100%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 499,2, RT 1,45 minutos, pureza 99% (*Método* 7).

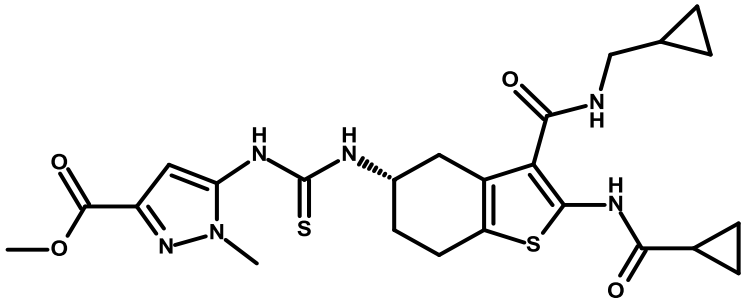
INTERMEDIARIO 260



5-isotiocianato-1-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo

5-amino-1-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo [92406-53-6] (500 mg, 3,22 mmol,) se disolvió en DCM (10 ml) bajo nitrógeno. Se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (702 mg, 3,55 mmol) y la reacción se agitó a r.t. durante 16 h. La mezcla de reacción bruta luego se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 20% a 100% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (177 mg, 0,900 mmol, 28% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 198,0, RT 0,49 minutos, pureza 91% (*Método* 7).

INTERMEDIARIO 261



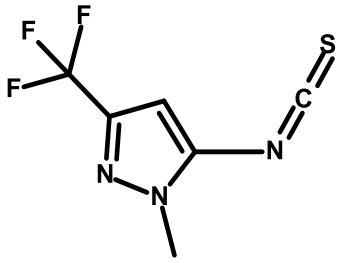
5-[[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamotioilamino]-1-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo

A una solución agitada del *intermediario 117* (200 mg, 0,600 mmol) disuelto en DCM (10 ml) bajo nitrógeno se añadió DIPEA (0,16 ml, 0,900 mmol) seguido por el *intermediario 260* (177 mg, 0,900 mmol).

La reacción se agitó a r.t. durante 64 h antes de concentrar al vacío para proporcionar una goma. Esto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice

(elución por gradiente con 30% a 100% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (295 mg, 0,556 mmol, 93%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 531,0, RT 1,94 minutos, pureza 100% (*Método 3*).

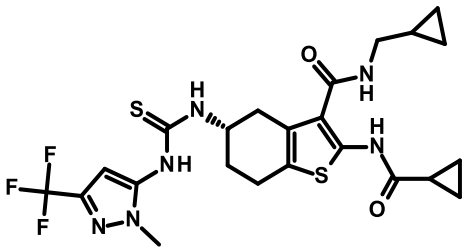
INTERMEDIARIO 262



5-Isotiocianato-1-metil-3-(trifluorometil)pirazol

1-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-amina [149978-43-8] (3,49 g, 21,1 mmol,) se disolvió en DCM (63 ml) bajo nitrógeno y se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (10,5 ml, 42,0 mmol, 4 mol/L). Se añadió 1,1'-Tiocarbonildiimidazol (4,38 mg, 23,3 mmol) y la reacción se agitó a r.t. durante 40 h. La mezcla de reacción bruta se filtró y luego se concentró *al vacío* para proporcionar una goma amarilla que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 50% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (3,04 g, 14,7 mmol, 70% de rendimiento) como un líquido amarillo pálido. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 208,0, RT 1,34 minutos, pureza 97% (*Método 7*).

INTERMEDIARIO 263

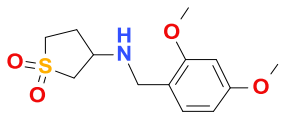


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 117* (1,00 g, 3,00 mmol) disuelto en DCM (15 ml) bajo nitrógeno se añadió DIPEA (0,57 ml, 3,30 mmol) seguido por el *intermediario 262* (685 mg, 3,30 mmol).

La reacción se agitó a r.t. durante 4 h antes de concentrar al vacío para proporcionar una goma. Esto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 50% de EtOAc en isohexano) para proporcionar el *compuesto del título* (1,19 g, 2,20 mmol, 73%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 541,0, RT 1,48 minutos, pureza 99% (*Método 7*).

Intermediario 264

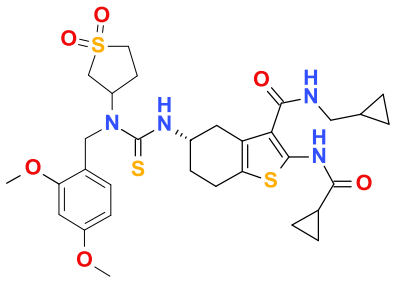


N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1,1-dioxo-tiolan-3-amina

A una solución de clorhidrato de 1,1-dioxotiolan-3-amina (100 mg, 0,58 mmol) y TEA (0,11 ml, 0,81 mmol) en DCM (2 ml) se añadió 2,4-dimetoxibenzaldehído (123 mg, 0,74 mmol),

seguido por STAB (235 mg, 1,11 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego a 40 °C durante 3 horas. Clorhidrato de 1,1-dioxotiolan-3-amina (20 mg, 0,12 mmol) y TEA (0,02 ml, 0,15 mmol) se añadieron como una solución en DCM (0,5 ml), seguido por STAB (92 mg, 0,44 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas. Se añadió STAB (185 mg, 0,87 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 4 horas. La mezcla se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (4 x 5 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentraron *al vacío* para proporcionar un aceite. El aceite se purificó por medio de cromatografía en columna, usando un gradiente de 50 – 100% de TBME en heptanos, seguido por 0 – 10% de metanol en TBME para proporcionar el compuesto del título (167 mg, 84% de rendimiento). δ_H (500 MHz, d-Cloroformo) 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,48 – 6,42 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,58 – 3,51 (m, 1H), 3,32 – 3,22 (m, 2H), 3,04 – 2,97 (m, 1H), 2,86 (dd, J = 13,2, 6,7 Hz, 1H), 2,42 – 2,34 (m, 1H), 2,11 – 2,02 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 286, RT 1,42 (Método 18).

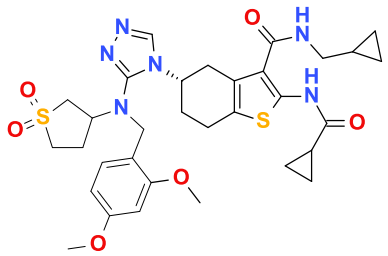
Intermediario 265



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[(2,4-dimetoxifenil)metil-(1,1-dioxotiolan-3-il)carbamotioil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general 7, usando el intermediario 117 (133 mg, 0,4 mmol) y el intermediario 264 (125 mg, 0,44 mmol). La purificación por medio de cromatografía en columna, usando un gradiente de 0 – 100% de TBME en heptanos, seguido por 0 – metanol 10% en TBME proporcionó el compuesto del título (280 mg, 96% de rendimiento). LCMS $(M+H)^+$ 661, RT 1,2 (Método 11).

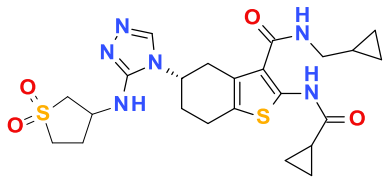
Intermediario 266



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,4-dimetoxifenil)metil-(1,1-dioxotiolan-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general 8, usando el intermediario 265 (280 mg, 0,38 mmol). La purificación por medio de cromatografía en columna (KP-NH), usando un gradiente de 0 – 20% metanol en TBME proporcionó el compuesto del título (240 mg, 85% de rendimiento). LCMS $(M+H)^+$ 669, RT 1,09 (Método 11).

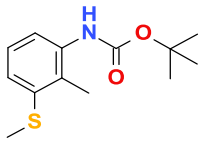
Intermediario 267



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(1,1-dioxotiolan-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 266 (240 mg, 0,32 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió TFA (247 µL, 3,23 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se volvió a tratar TFA (247 µL, 3,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fase y se concentraron *al vacío*. El aceite resultante se purificó por medio de cromatografía en columna (KP-NH), eluyendo con un gradiente de 0 – 20% de metanol en TBME para proporcionar el compuesto del título (145 mg, 85% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,29 – 11,19 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,71 – 7,60 (m, 1H), 6,43 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,48 – 4,37 (m, 1H), 4,29 – 4,19 (m, 1H), 3,58 – 3,49 (m, 1H), 3,22 – 3,13 (m, 2H), 3,12 – 2,98 (m, 3H), 2,92 – 2,79 (m, 3H), 2,49 – 2,44 (m, 1H), 2,27 – 2,08 (m, 3H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,07 – 0,96 (m, 1H), 0,92 – 0,79 (m, 4H), 0,43 – 0,33 (m, 2H), 0,25 – 0,14 (m, 2H). LCMS $(M+H)^+$ 519, RT 1,96 (Método 10).

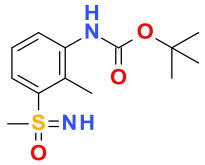
Intermediario 268



N-(2-metil-3-metilsulfanil-fenil)carbamato de ter-butilo

Una solución de 2-metil-3-metilsulfanil-anilina (500 mg, 3,26 mmol) y carbonato de ter-butoxicarbonil ter-butilo (783 mg, 3,59 mmol) en THF (10 ml) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche a 60 °C. La solución se volvió a tratar carbonato de ter-butoxicarbonil ter-butilo (107 mg, 0,49 mmol) y se agitó a 60 °C durante otras 3 horas. La mezcla se concentró *al vacío* y purificó por medio de cromatografía en columna, usando un gradiente de 0 – 20% de TBME en heptanos para proporcionar el compuesto del título (1 g, 98% de rendimiento) como un aceite anaranjado. δ_H (250 MHz, d-Cloroformo) 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,55 – 1,48 (m, 9H).

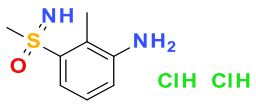
Intermediario 269



N-[2-metil-3-(metilsulfonimidoil)fenil]carbamato de ter-butilo

A una solución agitada del Intermediario 268 (900 mg, 2,88 mmol) en metanol anhidro (7 ml) se añadió carbamato de amonio (899 mg, 11,5 mmol) seguido por (Diacetoxiyodo)benceno (2,78 g, 8,63 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en aire durante 15 horas. La mezcla se concentró *al vacío*, luego se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (4 x 10 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna, usando un gradiente de 50 – 100% de TBME en heptanos, seguido por 0 – metanol 10% en TBME para proporcionar el compuesto del título (620 mg, 58%). δ_H (250 MHz, DMSO-d_6) 8,78 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 1H), 7,35 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,09 – 3,05 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). LCMS $(M+H)^+$ 285, RT 1,55 (Método 12).

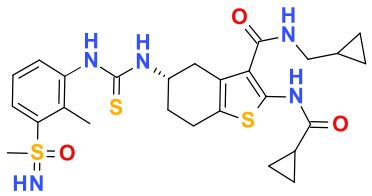
Intermediario 270



Diclorhidrato de 2-metil-3-(metilsulfonimidoil)anilina

A una solución agitada del Intermediario 269 (694 mg, 1,95 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (5 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo también se secó *al vacío* a 40 °C durante 1 hora para suministrar el producto deseado (684 mg, 25% de *p/p*, 95% de rendimiento). δ_H (250 MHz, DMSO-d6) 7,45 – 7,22 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Intermediario 271

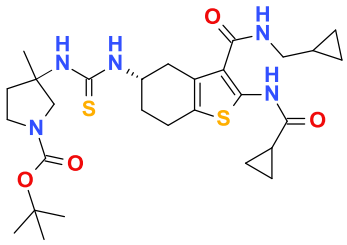


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[2-metil-3-(metilsulfonimidoil)fenil]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A la solución agitada de carbonato de sodio (474 mg, 4,47 mmol) en agua (4,5 ml) enfriada a 0 °C en un baño de hielo se añadió DCM (9 ml), seguido por tiofósgeno (0,14 ml, 1,79 mmol). A la mezcla bifásica se añadió el intermediario 270 (230 mg, 0,89 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *al vacío*. El residuo obtenido luego se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió el intermediario 117 (298 mg, 0,89 mmol), seguido por trietilamina (0,62 ml, 4,47 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se diluyó con agua (10 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (1 x 10 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna usando un gradiente de 0 – 20% metanol en TBME para proporcionar un polvo. El polvo también se purificó por medio de cromatografía en columna, usando un gradiente de 0 – 8% metanol en DCM para

proporcionar el compuesto del título (217 mg, 39% de rendimiento). δ_H (250 MHz, DMSO-d_6) 11,08 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,95 – 7,80 (m, 2H), 7,78 – 7,69 (m, 1H), 7,63 – 7,51 (m, 1H), 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,15 – 3,10 (m, 2H), 3,11 – 3,03 (m, 3H), 2,81 – 2,64 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,14 – 1,80 (m, 3H), 1,09 – 0,96 (m, 1H), 0,89 – 0,79 (m, 4H), 0,48 – 0,38 (m, 2H), 0,27 – 0,18 (m, 2H). LCMS $(M+H)^+$ 560, RT 1,73 (Método 12).

Intermediario 272

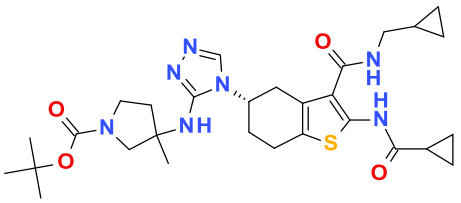


3-[[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamotioilamino]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general 7, usando el intermediario 117 (46 mg, 0,14 mmol) y 3-amino-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo (25 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se purificó por medio de cromatografía en columna, usando un gradiente de 30 – 100% de TBME en heptanos para proporcionar el compuesto del título (56 mg, 70% de rendimiento). δ_H (250 MHz, d-Cloroformo) 12,13 (s, 1H), 6,49 – 6,30 (m, 2H), 5,93 – 5,82 (m, 1H), 5,00 – 4,84 (m, 1H), 3,37 – 3,22 (m, 4H), 3,16 – 3,01 (m, 1H), 2,89 – 2,67 (m, 3H), 2,23 – 2,07 (m, 1H), 2,06 – 1,92 (m, 1H), 1,89 – 1,73 (m, 1H), 1,69 – 1,59 (m,

4H), 1,46 – 1,35 (m, 10H), 1,11 – 1,00 (m, 3H), 0,95 – 0,78 (m, 4H), 0,63 – 0,53 (m, 2H), 0,30 – 0,22 (m, 2H). LCMS $(M+H)^+$ 576, RT 2,03 (Método 12).

Intermediario 273

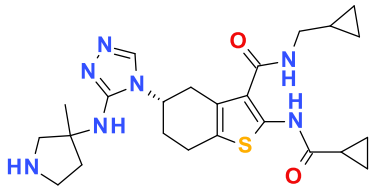


3-[[4-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]-1,2,4-triazol-3-il]amino]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo

El Intermediario 272 (720 mg, 0,9 mmol) se disolvió en DMF (25 ml) y se añadió hidrazida fórmica (162 mg, 2,7 mmol), seguido por dicloromercurio (509 mg, 1,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutes y luego se añadió DIPEA (369 □L, 2,65 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante la noche. La suspensión se volvió a tratar con hidrazida fórmica (80 mg, 1,33 mmol), se agitó a 90 °C durante 6 horas, antes de agitar a 100 °C durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con DCM. La solución se concentró al vacío, luego se purificó por medio de cromatografía en columna, usando un gradiente de 0 - 14% metanol en DCM para proporcionar el compuesto del título (182 mg, 35%). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,24 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,89 – 5,80 (m, 1H), 4,35 – 4,23 (m, 1H), 3,78 – 3,70 (m, 1H), 3,28 – 3,13 (m, 2H), 3,11 – 2,98 (m, 2H), 2,88 – 2,77

(m, 3H), 2,47 – 2,31 (m, 1H), 2,21 – 2,05 (m, 2H), 1,94 – 1,88 (m, 1H), 1,88 – 1,80 (m, 1H), 1,47 – 1,42 (m, 3H), 1,41 – 1,33 (m, 9H), 1,05 – 0,96 (m, 1H), 0,90 – 0,80 (m, 4H), 0,42 – 0,33 (m, 2H), 0,22 – 0,15 (m, 2H). LCMS $(M+H)^+$ 584, RT 2,8 (Método 29).

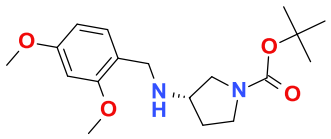
Intermediario 274



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3-metilpirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del Intermediario 273 (180 mg, 0,31 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (2 ml, 8 mmol). La mezcla de reacción luego se diluyó con metanol (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla luego se concentró bajo presión reducida y se purificó por medio de una columna SCX-2, se lavó con metanol, luego se eluyó el producto con amoníaco 7 M en metanol, para proporcionar el compuesto del título (142 mg, 92% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 8,61 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 5,81 – 5,74 (m, 1H), 4,32 – 4,23 (m, 1H), 3,35 – 3,31 (m, 1H), 3,19 – 3,11 (m, 2H), 3,10 – 2,98 (m, 2H), 2,95 – 2,89 (m, 1H), 2,85 – 2,71 (m, 4H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,18 – 2,02 (m, 2H), 1,85 – 1,78 (m, 1H), 1,75 – 1,67 (m, 1H), 1,49 – 1,44 (m, 3H), 1,04 – 0,94 (m, 1H), 0,84 – 0,74 (m, 4H), 0,45 – 0,32 (m, 2H), 0,24 – 0,12 (m, 2H). LCMS $(M+H)^+$ 484, RT 1,99 (Método 29).

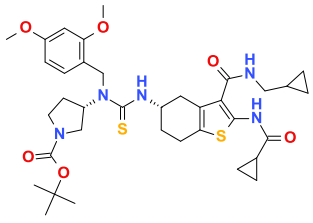
Intermediario 275



(3S)-3-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (3S)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo (1 g, 5,37 mmol) en DCM (15 ml) se añadieron 2,4-dimetoxibenzaldehído (892 mg, 5,37 mmol) y STAB (3,41 g, 16,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con solución saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$). El solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar un aceite, que se purificó por medio de cromatografía en columna, usando un gradiente de 0 - metanol 10% en DCM, para proporcionar el compuesto del título (638 mg, 35% de rendimiento). LCMS $(M+H)^+$ 337, RT 1,57 (Método 12).

Intermediario 276

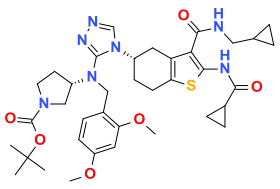


(3S)-3-[[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-

5-il]carbamotioil-[(2,4-dimetoxifenil)metil]amino]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución de clorometanotioato de fenilo (183 µL, 1,32 mmol) en DCM (6 ml) a 0 °C se añadió una solución del Intermediario 117 (400 mg, 1,2 mmol) y trietilamina (502 µL, 3,6 mmol) en DCM (10 ml) durante 5 minutos. La solución se agitó a 0 °C durante 30 minutos luego se añadió una solución del Intermediario 275 (626,9 µl, 1,92 mmol) en DCM (10 ml). La reacción se agitó durante 20 horas. La reacción se calentó a 40 °C durante 8 horas, luego a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con agua (30 ml), solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (30 ml) y luego se secó ($MgSO_4$). El solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar un aceite. La purificación por medio de cromatografía en columna, usando un gradiente de 0 - 50% de acetato de etilo en isohexano proporcionó el compuesto del título (700 mg, 75% de rendimiento). LCMS $(M+H)^+$ 712, RT 2,16 (Método 12).

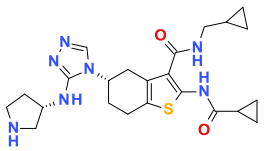
Intermediario 277



(3S)-3-[[4-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]-1,2,4-triazol-3-il]-[(2,4-dimetoxifenil)metil]amino]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general 8, usando el intermediario tiourea 276 (960 mg, 1,35 mmol). El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna, usando un gradiente de 0 - 10% de MeOH en acetato de etilo para proporcionar un sólido amarillo. El sólido se purificó por medio de cromatografía en columna (KP-NH), usando un gradiente de 0 – 12% de metanol en TBME para proporcionar el compuesto del título (648 mg, 67% de rendimiento). LCMS $(M+H)^+$ 720, RT 1,27 (Método 11).

Intermediario 278

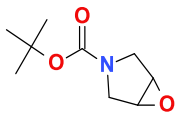


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3S)-pirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del Intermediario 277 (648 mg, 0,9 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente se añadió TFA (0,83 ml, 10,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se volvió a tratar TFA (0,5 ml, 6,53 mmol) y se agitó a 40 °C durante 1 hora. La suspensión rosada resultante se concentró al vacío, luego se purificó por medio de una columna SCX-2, se lavó con metanol, luego se eluyó el producto con amoníaco 7 M en metanol, para proporcionar el compuesto del título (444 mg, 97% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 8,39 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 6,03 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,27 – 4,19 (m, 1H), 4,12 – 4,05 (m, 1H), 3,16 – 3,03 (m, 4H), 3,00 –

2,93 (m, 1H), 2,86 – 2,73 (m, 5H), 2,18 – 2,11 (m, 1H), 2,11 – 1,98 (m, 2H), 1,88 – 1,81 (m, 1H), 1,74 – 1,66 (m, 1H), 1,04 – 0,95 (m, 1H), 0,84 – 0,77 (m, 4H), 0,43 – 0,34 (m, 2H), 0,24 – 0,14 (m, 2H). LCMS $(M+H)^+$ 470, RT 1,4 (Método 12).

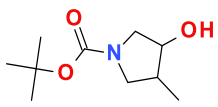
Intermediario 279



6-oxa-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-carboxilato de ter-butilo

A una solución agitada de 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de ter-butilo (3 g, 17,73 mmol) en DCM (45 ml), a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió mCPBA (7,04 g, 40,77 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de NaOH 1 M (30 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna, usando un gradiente de 0 – 30% de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar el compuesto del título (2,17 g, 63% de rendimiento). δ_H (250 MHz, d-Cloroformo) 3,82 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,69 – 3,63 (m, 2H), 3,38 – 3,25 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

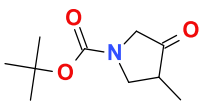
Intermediario 280



3-hidroxi-4-metil-pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una suspensión agitada de yoduro de cobre(I) (4,83 g, 25,38 mmol) en dietil éter (60 ml), a -10 °C, bajo nitrógeno se añadió metillitio 1,6 M en dietil éter (31,7 ml, 50,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó entre -5 °C y -10 °C durante 20 minutos, luego se añadió el intermediario 279 (2 g, 10,1 mmol) como una solución en dietil éter (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a -5 °C durante 1 hora, luego se inactivó cuidadosamente con agua y se añadió DCM (10 ml). La mezcla se filtró y la capa acuosa se ajustó a pH 10 usando solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron *al vacío* para proporcionar el compuesto del título (2,03 g, 84% de rendimiento). δ_H (500 MHz, d-Cloroformo) 3,98 – 3,90 (m, 1H), 3,68 – 3,55 (m, 2H), 3,29 – 3,17 (m, 1H), 3,09 – 2,95 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 1,73 (s, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,02 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Intermediario 281

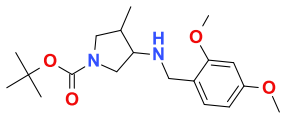


3-metil-4-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución agitada de dicloruro de etanodioílo (1,28 ml, 15,13 mmol) en DCM (6 ml), a -78 °C se añadió DMSO (2,15 ml, 30,26 mmol) como una solución en DCM (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 5 minutos, luego el intermediario 280 (2,21 g, 10,97 mmol) se añadió

como una solución en DCM (18 ml). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas, luego se añadió DIPEA (7,03 ml, 50,43 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora, luego se diluyó con DCM (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo (2,9 g). El aceite se purificó por medio de cromatografía en columna, usando un gradiente de 0 – 60% de TBME en heptanos para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, 73% de rendimiento). δ_H (250 MHz, DMSO-d_6) 4,03 – 3,92 (m, 1H), 3,80 (dd, J = 18,7, 1,1 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 18,7 Hz, 1H), 3,18 – 2,98 (m, 1H), 2,80 – 2,60 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,02 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Intermediario 282

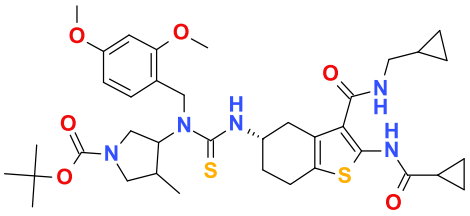


3-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]-4-metil-pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución del intermediario 281 (1,5 g, 7,53 mmol) en DCM (30 ml) se añadió 1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (1,26 g, 7,53 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se añadió STAB (2,39 g, 11,29 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, luego se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio y la capa orgánica se separó. La capa

acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se purificaron por medio de cromatografía en columna (KP-NH), usando un gradiente de 0 – 100% de TBME en heptanos, para proporcionar el compuesto del título (2,16 g, 81% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 13,5 Hz, 6H), 3,57 (s, 2H), 3,31 – 3,20 (m, 2H), 3,10 – 3,00 (m, 2H), 3,01 – 2,94 (m, 1H), 2,27 – 2,17 (m, 1H), 1,80 (s, 1H), 1,38 (s, 9H), 0,94 – 0,86 (m, 3H). LCMS $(M+H)^+$ 351, RT 1,59 (Método 12).

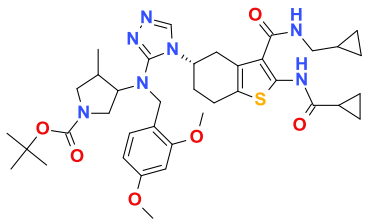
Intermediario 283



3-[[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamotioil-[(2,4-dimetoxifenil)metil]amino]-4-metil-pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general 7, usando el intermediario 117 (1,67 g, 5 mmol) e intermediario 282 (1,93 g, 5,5 mmol). El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna, usando un gradiente de 0 – 100% de TBME en heptanos, para proporcionar el compuesto del título (3,39 g, 72% de rendimiento). LCMS $(M+H)^+$ 726, RT 2,14 (Método 18).

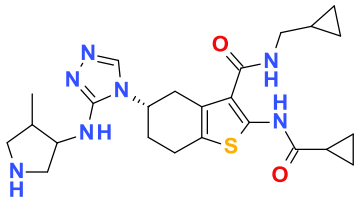
Intermediario 284



3-[[4-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]-1,2,4-triazol-3-il]-[(2,4-dimetoxifenil)metil]amino]-4-metil-pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general 8, usando el intermediario 283 (3,39 g, 3,6 mmol). El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna, usando un gradiente de 0 – 6% metanol en DCM, para proporcionar el compuesto del título (2,59 g, 91% de rendimiento). LCMS $(M+H)^+$ 734, RT 1,28 (Método 11).

Intermediario 285

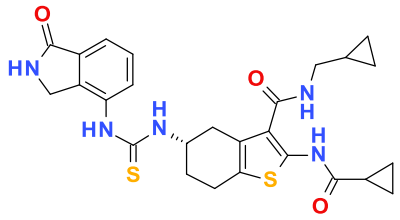


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(4-metilpirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del Intermediario 284 (2,59 g, 3,32 mmol) en DCM (40 ml) a temperatura ambiente se añadió TFA (2,54 ml, 33,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió TFA (0,5

ml, 6,53 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se filtró, para proporcionar el compuesto del título (930 mg, 57% de rendimiento). LCMS $(M+H)^+$ 484, RT 0,84 (Método 11).

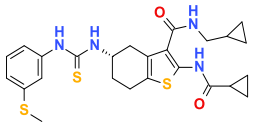
Intermediario 286



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(1-oxoisoindolin-4-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada de di-1H-imidazol-1-ilmetanotiona (118 mg, 0,59 mmol) y DIPEA (188 µL, 1,08 mmol) en DCM (4 ml) se añadió 4-amino-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (88 mg, 0,59 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, luego se añadió el intermediario 117 (200 mg, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna, usando 0 – 15% metanol en TBME para proporcionar el compuesto del título (244 mg, 73% de rendimiento). LCMS (M+H)+ 524, RT 1,75 (Método 12).

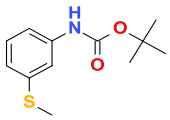
Intermediario 287



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(3-metilsulfanilfenil)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada de 1-isotiocianato-3-metilsulfanil-benceno (113 mg, 0,62 mmol) en DCM anhidro (2 ml) se añadió una solución del Intermediario 117 (200 mg, 0,6 mmol) en DCM (3 ml) gota a gota bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano para suministrar el compuesto del título (300 mg, 97% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Cloroformo-d) 12,13 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,86 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,98 – 4,88 (m, 1H), 3,30 – 3,26 (m, 2H), 3,22 (dd, J = 14,9, 5,0 Hz, 1H), 2,89 – 2,77 (m, 2H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,11 – 1,99 (m, 2H), 1,69 – 1,63 (m, 1H), 1,13 – 1,05 (m, 3H), 0,92 – 0,88 (m, 2H), 0,61 – 0,55 (m, 2H), 0,28 (q, J = 4,8 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 515, RT 1,98 minutos (Método 12).

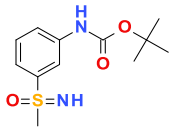
Intermediario 288



N-(3-metilsulfanilfenil)carbamato de ter-butilo

Una solución de 3-metilsulfanilanilina (0,44 ml, 3,59 mmol) y carbonato de ter-butoxicarbonil ter-butilo (862 mg, 3,95 mmol) en THF (10 ml) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de acetato de etilo en heptano para suministrar el compuesto del título (900 mg, 99% de rendimiento) como un aceite incoloro. δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 9,33 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 6,84 (dt, J = 6,7, 1,9 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

Intermediario 289

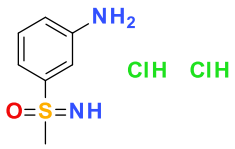


N-[3-(metilsulfonimidoil)fenil]carbamato de ter-butilo

A una solución agitada del Intermediario 288 (300 mg, 1,25 mmol) en metanol anhidro (2,5 ml) se añadió carbamato de amonio (391 mg, 5,01 mmol) seguido por (diacetoxiyodo)benceno (1211 mg, 3,76 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en aire durante 15 horas. La mezcla se concentró a sequedad y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con un

gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano, seguido por un gradiente de 0 a 20% de metanol en acetato de etilo para suministrar el compuesto del título (252 mg, 74% de rendimiento) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 9,68 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,01 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H). LCMS $[M+H]^+$ 271, RT 1,54 minutos (Método 12).

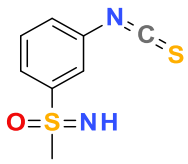
Intermediario 290



Diclorhidrato de 3-(metilsulfonimidoil)anilina

A una solución agitada del Intermediario 289 (285 mg, 1,05 mmol) en 1,4-Dioxano (2 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo también se secó *al vacío* a 40 °C durante 2 horas para suministrar el compuesto del título (280 mg, 91% de pureza, 98% de rendimiento) como un sólido. δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), NH2 y NH enmascarado por el pico de agua.

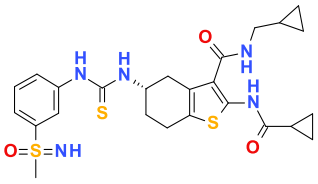
Intermediario 291



Isotiocianato de 3-(metilsulfonimidoil)fenilo

A una solución agitada de dicarbonato de sodio (403 mg, 3,8 mmol) en agua (3,7 ml) enfriada a 0 °C en un baño de hielo se añadió DCM (7,4 ml) seguido por dicloruro de carbonotioílo (0,12 ml, 1,52 mmol). A la mezcla bifásica se añadió el Intermediario 290 (185 mg, 0,76 mmol), se retiró el baño de hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el volumen se redujo a aproximadamente 10 ml *al vacío* a 30 °C para suministrar el compuesto del título como una solución en DCM. LCMS $[M+H]^+$ 213, RT 1,49 minutos (Método 12).

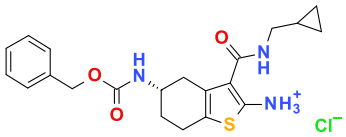
Intermediario 292



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[3-(metilsulfonimidoil)fenil]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del Intermediario 291 (164 mg, 0,75 mmol) en DCM (10 ml) se añadió el Intermediario 117 (250 mg, 0,75 mmol) en porciones bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió trietilamina (0,52 ml, 3,75 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano, seguido por un gradiente de 0 a 20% de metanol en acetato de etilo para suministrar el compuesto del título (258 mg, 60% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,12 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,85 – 7,78 (m, 1H), 7,71 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,20 – 3,06 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,79 – 2,70 (m, 2H), 2,67 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 1,96 – 1,86 (m, 2H), 1,11 – 0,98 (m, 1H), 0,93 – 0,78 (m, 4H), 0,43 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 0,23 (q, J = 4,7 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 546, RT 1,74 minutos (Método 12).

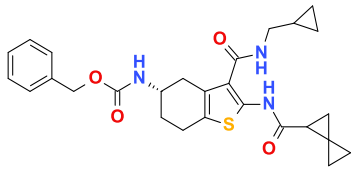
Intermediario 293



Cloruro de [(5S)-5-(benciloxicarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]amonio

A una solución agitada del Intermediario 564 (1400 mg, 2,80 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (5,6 ml) enfriado a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4 dioxano (14 ml, 56 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a esta temperatura, luego se retiró el baño y se dejó alcanzar a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró *al vacío* manteniendo la temperatura del baño a 30 °C para suministrar el compuesto del título (1,43 g, 99% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 400, RT 1,89 minutos (Método 12).

Intermediario 294

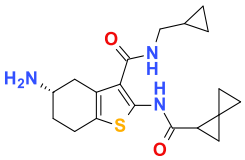


N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamato de bencilo

A una solución agitada del Intermediario 293 (1220 mg, 2,8 mmol), ácido espiro[2,2]pentano-2-carboxílico (314 mg, 2,8 mmol) y piridina (1,1 ml, 14 mmol) en DCM anhidro (56 ml) enfriado a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió T3P (50%, 3,3 ml, 5,6 mmol) gota a gota. La solución resultante se le permitió llegar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (20 ml), la mezcla se agitó durante 5 minutos, luego las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo también con DCM (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución

acuosa saturada de NH_4Cl (15 ml), salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano para suministrar el compuesto del título (1,06 g, 77% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 10,98 (s, 1H), 7,60 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 4H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,77 – 3,64 (m, 1H), 3,18 – 3,05 (m, 2H), 2,93 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,78 – 2,64 (m, 2H), 2,58 – 2,53 (m, 1H), 2,20 (dd, J = 7,5, 4,2 Hz, 1H), 1,94 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,78 – 1,65 (m, 1H), 1,41 (dd, J = 7,5, 3,7 Hz, 1H), 1,36 (t, J = 3,8 Hz, 1H), 1,06 – 0,97 (m, 1H), 0,99 – 0,74 (m, 4H), 0,40 (q, J = 4,7, 3,9 Hz, 2H), 0,21 (q, J = 4,9 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 494, RT 2,08 minutos (Método 12).

Intermediario 295

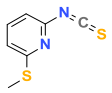


(5S)-5-amino-N-(ciclopropilmetil)-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del intermediario 294 (950 mg, 1,92 mmol) en etanol (38 ml)/Acetato de etilo (19 ml) se añadió paladio (5,0%, 410 mg, 0,192 mmol) y la suspensión resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró en un lecho de celite, se lavó con etanol y acetato de

etilo, luego se concentró a sequedad para suministrar el compuesto del título (644 mg, 77% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 360, RT 2,04 minutos (Método 29).

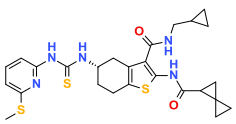
Intermediario 296



2-isotiocianato-6-metilsulfanil-piridina

A la solución agitada de dicarbonato de sodio (1890 mg, 17,83 mmol) en agua (5 ml) se añadió DCM (5 ml) seguido por dicloruro de carbonotioílo (0,54 ml, 7,13 mmol). La mezcla bifásica se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y una solución de 6-metilsulfanilpiridin-2-amina (500 mg, 3,57 mmol) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota. Se retiró el baño de hielo y la mezcla resultante se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío* para suministrar el compuesto del título (334 mg, 51% de rendimiento) como un aceite. δ_H (500 MHz, Cloroformo-d) 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,0, 0,6 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,7, 0,6 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H).

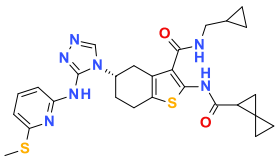
Intermediario 297



(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(6-metilsulfanil-2-piridil)carbamotioilamino]-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del Intermediario 295 (150 mg, 0,417 mmol) en DCM (5 ml) se añadió (gota a gota) Una solución del Intermediario 296 (80 mg, 0,438 mmoL) en DCM (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Intermediario 296 (10 mg, 0,13 mmoL) en DCM (1 ml) luego se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de acetato de etilo en heptano para suministrar el compuesto del título (125 mg, 50% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,31 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 11,10 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 7,63 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 7,7, 2,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,74 – 4,63 (m, 1H), 3,24 – 3,16 (m, 1H), 3,16 – 3,06 (m, 2H), 2,87 – 2,79 (m, 2H), 2,76 (dd, J = 16,1, 6,8 Hz, 1H), 2,44 – 2,38 (m, 3H), 2,24 – 2,18 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 2,03 – 1,92 (m, 1H), 1,46 – 1,40 (m, 1H), 1,39 – 1,34 (m, 1H), 1,06 – 0,99 (m, 1H), 0,99 – 0,91 (m, 2H), 0,90 – 0,86 (m, 1H), 0,82 – 0,74 (m, 1H), 0,44 – 0,35 (m, 2H), 0,26 – 0,12 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 542, RT 2,09 minutos (Método 12).

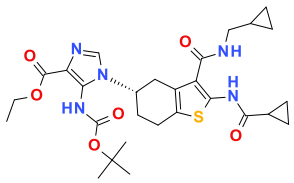
Intermediario 298



(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(6-metilsulfanil-2-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del Intermediario 297 (125 mg, 0,23 mmol) en DMF anhidro (5 ml) se añadió hidrazida fórmica (42 mg, 0,692 mmol) seguido por dicloruro de mercurio (188 mg, 0,692 mmol) y trietilamina (0,1 ml, 0,69 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 2,5 horas. Se añadió celite a la mezcla agitada y se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con más acetato de etilo, y el solvente se evaporó *al vacío*. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de metanol en acetato de etilo para suministrar el compuesto del título (80 mg, 55% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,10 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 4,49 - 4,31 (m, 1H), 3,15 - 3,05 (m, 3H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,82 - 2,76 (m, 2H), 2,43 - 2,37 (m, 3H), 2,24 - 2,13 (m, 3H), 1,45 - 1,39 (m, 1H), 1,37 (t, J = 3,8 Hz, 1H), 1,01 - 0,91 (m, 3H), 0,91 - 0,83 (m, 1H), 0,82 - 0,74 (m, 1H), 0,37 - 0,27 (m, 2H), 0,21 - 0,09 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 550, RT 2,93 minutos (Método 29).

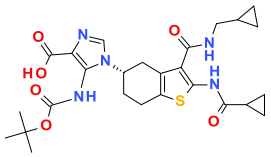
Intermediario 299



5-(ter-butoxicarbonilamino)-1-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]imidazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió hidruro de sodio (60%, 255 mg, 6,38 mmol) en una porción a la solución agitada del Ejemplo 117 (1,0 g, 2,12 mmol) en DMF seco (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 minutos, luego se añadió carbonato de ter-butoxicarbonil ter-butilo (509 mg, 2,33 mmol) (Nota: Inicialmente se formó un gel con poca agitación que se descompuso después de la sonicación y a medida que progresó el tiempo de reacción). La mezcla se diluyó con DMF seco (5 ml), se sometió a sonicación durante 5 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se trató con carbonato de ter-butoxicarbonil ter-butilo (100 mg, 0,46 mmol) y se agitó durante 1 h. La reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml), se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) seguido por agua (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo vacío para suministrar el sólido. El sólido bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-100% de acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 26% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 572, RT 1,90 minutos (Método 12).

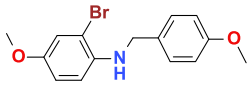
Intermediario 300



Ácido 5-(ter-butoxicarbonilamino)-1-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]imidazol-4-carboxílico

Una solución del Intermediario 299 (78% de pureza, 400 mg, 0,55 mmol) en THF (4 ml) se trató con hidróxido de sodio 1 M (2,7 ml, 2,7 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. La mezcla se concentró bajo presión reducida (el baño de agua NB se mantuvo 25 °C debido al problema de descarboxilación), luego se ajustó a pH 5 con HCl 1 M y se extrajo con DCM (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró bajo presión reducida a 25 °C para proporcionar el compuesto del título (267 mg, 78% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 544, RT 1,74 minutos (Método 12).

Intermediario 301

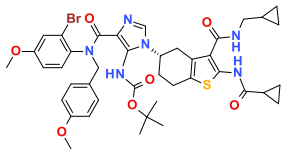


2-bromo-4-metoxi-N-[(4-metoxifenil)metil]anilina

Una solución de 4-metoxibenzaldehído (60 □L, 0,49 mmol), ácido acético (30 µL, 0,52 mmol) y 4-metoxibenzaldehído (60 µL, 0,494 mmol) en DCE (1,5 ml) se agitó durante 10 min luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (210 mg, 0,99 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con

agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad para suministrar el producto bruto. Este se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-100% de acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto del título (145 mg, 84% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 7,33 – 7,29 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,94 – 6,88 (m, 2H), 6,79 (dd, *J* = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,30 (s, 2H),3,83 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). LCMS $[M+H]^+$ No ionizado, RT 2,10 minutos (Método 12).

Intermediario 302

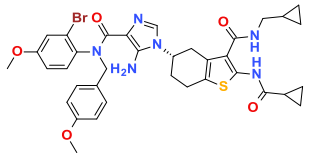


N-[5-[(2-bromo-4-metoxi-fenil)-[(4-metoxifenil)metil]carbamoil]-3-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]imidazol-4-il]carbamato de ter-butilo

T3P (50% p/p en acetato de etilo, 2,4 ml, 4,03 mmol) se añadió gota a gota a la solución agitada del Intermediario 300 (300 mg, 0,52 mmol), Intermediario 301 (587 mg, 1,73 mmol) y piridina (225 µL, 2,79 mmol) en DMF seco (0,2 ml) a 0 °C. La mezcla luego se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se

evaporaron a sequedad para suministrar el producto bruto. This se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-100% de acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto del título (240 mg, 54% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Cloroformo-d) 12,31 - 12,02 (m, 1H), 8,28 - 7,77 (m, 1H), 7,27 - 6,95 (m, 4H), 6,85 - 6,61 (m, 4H), 5,91 - 5,71 (m, 1H), 5,63 (dd, J = 14,3, 5,2 Hz, 1H), 4,67 - 4,44 (m, 1H), 4,21 - 4,08 (m,1H), 3,86 - 3,71 (m, 6H), 3,55 - 3,15 (m, 3H), 3,03 - 2,69 (m, 3H), 2,47 - 2,23 (m, 1H), 2,21 - 2,07 (m, 1H), 1,63 - 1,44 (m, 9H), 1,17 - 0,99 (m, 3H), 0,96 - 0,78 (m, 3H), 0,63 - 0,50 (m, 2H), 0,35 - 0,17 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 847/849 (Br-isotope), RT 2,17 minutos (Método 12).

Intermediario 303

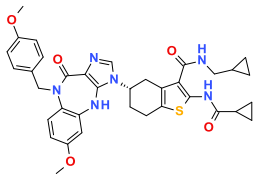


5-amino-N-(2-bromo-4-metoxi-fenil)-1-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetil carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]-N-[(4-metoxifenil)metil]imidazol-4-carboxamida

HCl 4 M en 1,4-dioxano (708 µL, 2,83 mmol) se añadió a la solución agitada del Intermediario 302 (240 mg, 0,283 mmol) en DCM (0,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-20% metanol en DCM para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 94% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,03 (s, 1H), 7,60 -

7,34 (m, 1H), 7,06 – 6,86 (m, 3H), 6,75 – 6,58 (m, 3H), 6,58 – 6,38 (m, 2H), 6,21 – 5,99 (m, 2H), 4,23 – 3,95 (m, 1H), 3,83 – 3,66 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,51 (s,3H), 2,87 (d, J = 49,9 Hz, 4H), 2,72 – 2,46 (m, 3H), 2,12 – 1,79 (m, 2H), 1,75 – 1,63 (m, 1H), 0,93 – 0,72 (m, 1H), 0,73 – 0,56 (m, 4H), 0,31 – 0,10 (m, 2H), 0,10 – -0,13 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 747/749 (Br-isotope), RT 2,09 minutos (Método 12).

Intermediario 304

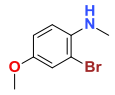


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[8-metoxi-5-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-10H-imidazo[4,5-c][1,5]benzodiazepin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 303 (140 mg, 0,187 mmol) y 2-metilpropan-2-olato de sodio (84 mg, 0,874 mmol) se suspendieron en ter-butanol seco (2 ml) y 1,4-Dioxano (1 ml). La mezcla se desgasificó durante 5 minutos, luego se añadió BuXPhos Pd G3 (14 mg, 0,0176 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C en un tubo sellado durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con metanol 10% en DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se diluyeron con salmuera (20 ml, pH= ~14) y se ajustó a pH 7 usando ácido acético. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se evaporó a sequedad para suministrar el producto bruto. El material bruto se purificó por

cromatografía en columna, eluyendo con 0-20% metanol en DCM para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 64% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,24 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 3H), 6,84 – 6,76 (m, 2H), 6,68 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 5,09 – 4,90 (m,2H), 4,58 – 4,48 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,23 – 3,15 (m, 1H), 3,15 – 3,05 (m, 1H), 3,05 – 2,98 (m, 1H), 2,98 – 2,75 (m, 3H), 2,34 – 2,01 (m, 2H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,35 – 1,20 (m, 4H), 0,91 – 0,80 (m, 1H),0,38 – 0,24 (m, 2H), 0,24 – 0,10 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 667, RT 1,89 minutos (Método 12).

Intermediario 305

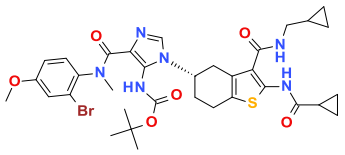


2-bromo-4-metoxi-N-metil-anilina

metillitio 1,6 M en Et_2O (1,7 ml, 2,72 mmol) se añadió gota a gota a la solución agitada del 2-bromo-4-metoxi-anilina (500 mg, 2,47 mmol) en THF seco (5 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C, luego se añadió yodometano (185 µL, 2,97 mmol) en THF seco (3 ml). La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad para suministrar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-100% de TBME en heptano para proporcionar el

compuesto del título (416 mg, 78% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 216/218, RT 1,75 minutos (Método 12).

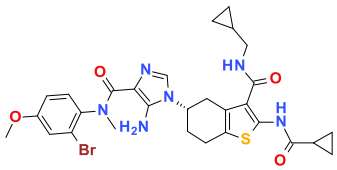
Intermediario 306



ter-butil N-[5-[(2-bromo-4-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-3-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]imidazol-4-il]carbamato de

T3P (50% p/p en acetato de etilo, 800 µL, 1,34 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada del Intermediario 300 (100 mg, 0,17 mmol), Intermediario 305 (160 mg, 0,74 mmol) y piridina (75 µL, 0,931 mmol) en DMF seco (2 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml), se neutralizó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad para suministrar el producto bruto. Esto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-100% de acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 64% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 741/743, RT 2,03 minutos (Método 12).

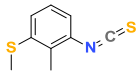
Intermediario 307



5-amino-N-(2-bromo-4-metoxi-fenil)-1-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetil carbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]-N-metil-imidazol-4-carboxamida

Ácido 2,2,2-Trifluoroacético (0,30 ml, 4,04 mmol) se añadió a la solución agitada del Intermediario 306 (100 mg, 0,101 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía SCX, eluyendo con amoníaco 7 M en metanol para proporcionar una mezcla de ácido y el compuesto del título. Este material bruto se disolvió en DCM:MeOH (9:1) (25 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad para suministrar el producto bruto. Esto también se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-20% metanol en DCM para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 90% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,23 (s, 1H), 7,66 (br s, 1H), 7,39 – 7,10 (m, 2H), 7,09 – 6,74 (m, 2H), 6,22 (s, 2H), 4,47 – 4,13 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,26 – 2,88 (m, 6H), 2,94 – 2,66 (m, 3H), 2,29 – 1,99 (m, 2H),1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,01 (s, 1H), 0,90 – 0,77 (m, 4H), 0,45 – 0,31 (m, 2H), 0,25 – 0,14 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 641/643, RT 3,16 minutos (Método 10).

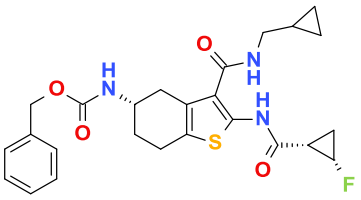
Intermediario 308



1-isotiocianato-2-metil-3-metilsulfanil-benceno

A una solución agitada de carbonato de sodio (881 mg, 8,16 mmol) en agua (2,5 ml) previamente enfriada en un baño de hielo/agua se añadió DCM (2,5 ml) seguido por tiofósgeno (0,25 ml, 3,26 mmol). La mezcla bifásica luego se trató con una solución de 2-metil-3-metilsulfanil-anilina (250 mg, 1,63 mmol) en DCM (2,5 ml) gota a gota. Se retiró el baño de hielo y la mezcla resultante se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con a 0-10% de acetato de etilo en heptano gradiente para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 92% de rendimiento). El material se usó inmediatamente en la siguiente etapa. LCMS [sin ionización], RT 2,15 minutos (Método 12).

Intermediario 309

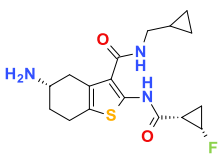


Mezclas de isómeros cis

N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-2-[[(1SR,2SR)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamato de bencilo

A una mezcla del Intermediario 293 (1700 mg, 3,43 mmol), piridina (1,11 ml, 13,73 mmol) y ácido (1SR,2SR)-2-fluorociclopropanocarboxílico (15 µL, 3,43 mmol) en DCM (80 ml) se añadió lentamente 2,4,6-Tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido (4,09 ml, 6,86 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml) luego agua (50 ml) se añadió y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando 10 - 80% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (903 mg, 54% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,11 (s, 1H), 7,76 – 7,60 (m, 1H), 7,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,16 (m, 5H), 5,13 – 4,82 (m, 3H), 3,78 – 3,65 (m, 1H), 3,19 – 3,06 (m, 2H), 2,98 – 2,84 (m, 1H), 2,79 – 2,65 (m, 2H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,27 – 2,10 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,66 (m, 1H), 1,65 – 1,53 (m, 1H), 1,26 – 1,18 (m, 1H), 1,08 – 0,91 (m, 1H), 0,48 – 0,37 (m, 2H), 0,28 – 0,15 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 486, RT 1,91 minutos (Método 12).

Intermediario 310

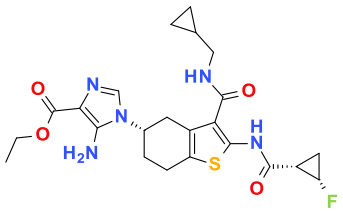


Mezclas de isómeros cis

(5S)-5-amino-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1SR,2SR)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del Intermediario 309 (900 mg, 1,85 mmol) en etanol (60 ml) y acetato de etilo (10 ml) se añadió paladio (5%, 394 mg, 0,185 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando 20 - 100% de EtOAc en heptano luego 0 - 35% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (503 mg, 67% de rendimiento, 87% de pureza). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 8,72 (br.s, 1H), 5,01 – 4,66 (m, 1H), 4,07 (br s, 1H), 3,15 – 2,91 (m, 5H), 2,75 – 2,56 (m, 2H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 1,99 – 1,92 (m, 1H), 1,65 – 1,48 (m, 2H), 1,17 – 0,95 (m, 2H), 0,48 – 0,38 (m, 2H), 0,27 – 0,18 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 352’ RT 1,36 minutos (Método 12).

Intermediario 311

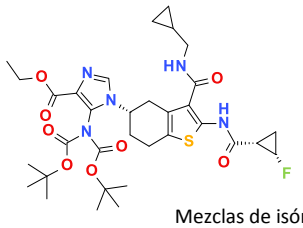


Mezclas de isómeros cis

5-amino-1-[(5S)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-2-[[(1SR,2SR)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]imidazol-4-carboxilato de etilo
Se añadió trietilortoformiato (100 µL, 0,601 mmol) a una solución agitada de 2-amino-2-ciano-acetato de etilo (75%

de pureza, 100 mg, 0,585 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con el Intermediario 310 (200 mg, 0,569 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h, se enfrió y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el material bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-20% metanol en DCM para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 55% de rendimiento) como un sólido beige. LCMS $[M+H]^+$ 490' RT 1,63 minutos (Método 12).

Intermediario 312



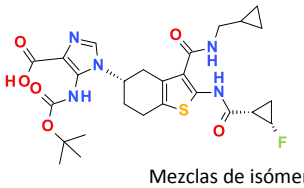
Mezclas de isómeros cis

5-[bis(ter-butoxicarbonil)amino]-1-[(5S)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-2-[[(1SR,2SR)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]imidazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió hidruro de sodio (60%, 59 mg, 1,48 mmol) en una porción a una solución agitada del Intermediario 311 (180 mg, 0,37 mmol) en DMF seco (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, luego se añadió carbonato de ter-butoxicarbonil ter-butilo (240 mg, 1,1 mmol) (Nota: Inicialmente se formó un gel con poca agitación que descompuso a medida que progresó la reacción). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción luego se trató con

carbonato de ter-butoxicarbonil ter-butilo (200 mg, 0,92 mmol) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con algunas gotas de ácido acético, seguido por solución acuosa saturada de NH_4Cl (15 ml), y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad para suministrar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-100% de acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 30% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 690, RT 1,95 minutos (Método 12).

Intermediario 313



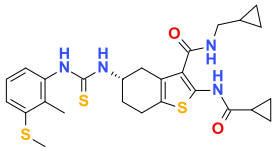
Mezclas de isómeros cis

Ácido 5-(ter-butoxicarbonilamino)-1-[(5S)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-2-[[(1SR,2SR)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]imidazol-4-carboxílico

Una solución del Intermediario 312 (90 mg, 0,13 mmol) en THF (4 ml) se trató con hidróxido de sodio 1 M (0,65 ml, 0,65 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se concentró bajo presión reducida (Nota: baño de agua mantenido a 25 °C debido a la preocupación por la descarboxilación), se ajustó a pH 4 con HCl 1 M y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida a 25 °C para proporcionar el compuesto del

título (55 mg, 75% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 562, RT 1,69 minutos (Método 12).

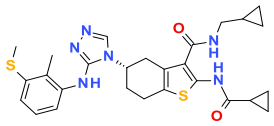
Intermediario 314



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2-metil-3-metilsulfanil-fenil)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 117 (250 mg, 0,75 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió el Intermediario 308 (146 mg, 0,75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con a 30-60% de acetato de etilo en heptano gradiente para proporcionar el compuesto del título (317 mg, 72% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Cloroformo-d) 12,13 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,20 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,84 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,94 – 4,85 (m, 1H), 3,33 – 3,24 (m, 2H), 3,21 (dd, J = 14,8, 5,0 Hz, 1H), 2,81 (dt, J = 17,0, 6,4 Hz, 1H), 2,70 (dd, J = 14,8, 6,2 Hz, 1H), 2,52 (dt, J = 17,0, 6,2 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,08 – 1,99 (m, 1H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,69 – 1,62 (m, 1H), 1,13 – 1,02 (m, 3H), 0,92 – 0,87 (m, 2H), 0,62 – 0,56 (m, 2H), 0,31 – 0,23 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 529, RT 1,97 minutos (Método 12).

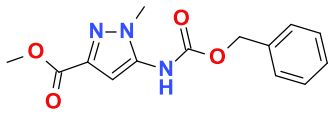
Intermediario 315



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(2-metil-3-metilsulfanil-anilino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Se preparó de acuerdo con el procedimiento general 8 usando el intermediario 314 (317 mg, 0,60 mmol). Se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0-10% de metanol en DCM para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 21% de rendimiento) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,19 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 – 6,83 (m, 2H), 4,45 – 4,35 (m, 1H), 3,16 – 2,96 (m, 4H), 2,84 – 2,77 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,27 – 2,15 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,95 – 1,89 (m, 1H), 1,03 – 0,94 (m, 1H), 0,88 – 0,81 (m, 4H), 0,39 – 0,32 (m, 2H), 0,21 – 0,16 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 537, RT 2,83 minutos (Método 29).

Intermediario 316

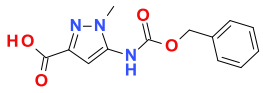


5-(benziloxicarbonilamino)-1-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo

5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (500 mg, 3,22 mmol) se disolvió en THF (10 ml) e hidrógeno carbonato de sodio (298 mg, 3,54 mmol) se añadió seguido

por carbonocloridato de bencilo (506 µL, 3,54 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, para proporcionar una mezcla turbia. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con $MgSO_4$ y se filtraron. Se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con a 50-80% de acetato de etilo en heptano gradiente para proporcionar el compuesto del título (710 mg, 66% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Cloroformo-d) 7,34 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,76 (s, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 290, RT 1,65 minutos (Método 12).

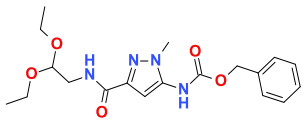
Intermediario 317



Ácido 5-(benziloxicarbonilamino)-1-metil-pirazol-3-carboxílico

El Intermediario 316 (816 mg, 2,45 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se añadió solución acuosa de hidróxido de litio 2 M (2,5 ml, 4,91 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de eliminar el solvente bajo presión reducida. La solución se acidificó con HCl conc para proporcionar un precipitado blanco que se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua para suministrar el compuesto del título (460 mg, 68% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 12,56 (br s, 1H), 9,93 (s, 1H), 7,46 – 7,32 (m, 5H), 6,52 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,72 (s, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 276, RT 1,51 minutos (Método 12).

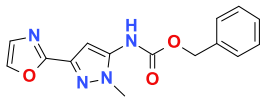
Intermediario 318



N-[5-(2,2-dietoxietilcarbamoil)-2-metil-pirazol-3-il]carbamato de bencilo

Una suspensión del Intermediario 317 (460 mg, 1,64 mmol) en DCM (10 ml) se trató con N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (0,63 ml, 3,60 mmol) para proporcionar una solución. Se añadió HATU (685 mg, 1,80 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de añadir 2,2-dietoxietanamina (0,25 ml, 1,80 mmol). La agitación continuó a temperatura ambiente durante 2 h antes de concentrar bajo presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con a 60-80% de acetato de etilo en heptano gradiente para proporcionar el compuesto del título (650 mg, 100% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS $[M-H]^-$ 389, RT 1,74 minutos (Método 12).

Intermediario 319

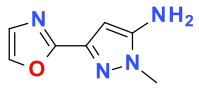


N-(2-metil-5-oxazol-2-il-pirazol-3-il)carbamato de bencilo

El Intermediario 318 (655 mg, 1,63 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se añadió solución acuosa de HCl 2 M (5,0 ml, 10,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos

orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en THF (10 ml) y se trató con reactivo de Burgess (969 mg, 4,07 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se diluyó con acetato de etilo (50 ml) luego se lavó con agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. Se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0-10% de metanol en DCM para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 6% de rendimiento). δ_H (250 MHz, DMSO-d_6) 10,00 (s, 1H), 8,12 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,48 – 7,34 (m, 5H), 7,31 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,75 (s, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 299, RT 1,64 minutos (Método 12).

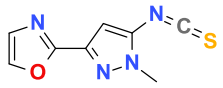
Intermediario 320



2-metil-5-oxazol-2-il-pirazol-3-amina

El Intermediario 319 (30 mg, 0,10 mmol) se disolvió en etanol (2 ml) y se añadió Pd/C 10% (50% húmedo) (21 mg, 0,01 mmol). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo la mezcla se filtró a través de Celite y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 99% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 165, RT 0,27 minutos (Método 12).

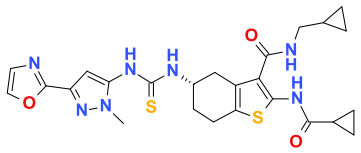
Intermediario 321



2-(5-isotiocianato-1-metil-pirazol-3-il)oxazol

A una solución agitada de carbonato de sodio (53 mg, 0,487 mmol) en agua (0,25 ml) enfriada a 0 °C se añadió DCM (0,5 ml) seguido por tiofósgeno (15 µL, 0,195 mmol). La mezcla bifásica luego se trató con Una solución del Intermediario 320 (16 mg, 0,0975 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla resultante se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 50-65% de acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto del título (20 mg, cuantitativo). LCMS $[M+H]^+$ 207, RT 1,62 minutos (Método 12).

Intermediario 322

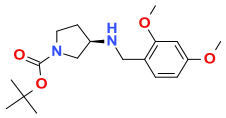


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2-metil-5-oxazol-2-il-pirazol-3-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 117 (32 mg, 0,097 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió el Intermediario 321 (20 mg, 0,097 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16

h. Se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con a 5-8% metanol en DCM gradiente para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 32% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Cloroformo-d) 12,04 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,46 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,30 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,81 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,90 – 4,82 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,31 – 3,21 (m, 3H), 2,91 – 2,80 (m, 1H), 2,77 – 2,63 (m, 2H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,70 – 1,63 (m, 1H), 1,12 – 1,03 (m, 3H), 0,94 – 0,88 (m, 2H), 0,62 – 0,54 (m, 2H), 0,29 – 0,24 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 540, RT 1,77 minutos (Método 12).

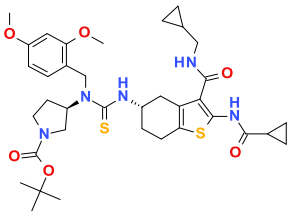
Intermediario 323



(3R)-3-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 2 con (3R)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo (300 mg, 1,61 mmol), 2,4-dimetoxibenzaldehído (267 mg, 1,61 mmol) y STAB (512 mg, 2,41 mmol). Tiempo de reacción 4 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0 - 20% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (495 mg, 91% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 337, RT 0,91 minutos (Método 6).

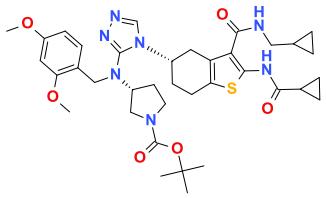
Intermediario 324



(3R)-3-[[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamotioil-[(2,4-dimetoxifenil)metil]amino]pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 7 con el intermediario 117 (290 mg, 0,87 mmol), trietilamina (0,364 ml, 2,60 mmol), clorometanotioato de fenilo (0,133 ml, 0,95 mmol) e intermediario 323 (497,0 mg, 1,47 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0 - 100% de acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto del título (582 mg, 86% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 712, RT 1,4 minutos (Método 6).

Intermediario 325

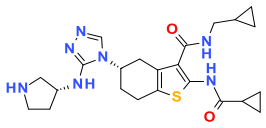


(3R)-3-[[4-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]-1,2,4-triazol-3-il]-[(2,4-

dimetoxifenil)metil]amino]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 8 con el intermediario 324 (582 mg, 0,81 mmol), hidrazida fórmica (147,2 mg, 2,45 mmol), dicloruro de mercurio (665,8 mg, 2,45 mmol) y trietilamina (0,34 ml, 2,45 mmol). Tiempo de reacción 2 horas. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0 - 20% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (554 mg, 93% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 720, RT 1,24 minutos (Método 11).

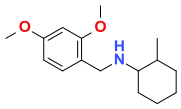
Intermediario 326



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3R)-pirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 4 con el intermediario 325 (554 mg, 0,53 mmol) y HCl 4 M en dioxano (3,88 ml, 15,3 mmol). Tiempo de reacción 3 h. Después de eliminar el solvente, se usó el material bruto (420 mg, sal bis HCl) se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,15 (s, 1H), 4,41 - 4,32 (m, 1H), 4,28 - 4,21 (m, 1H), 3,31 - 3,15 (m, 4H), 3,15 - 3,06 (m, 1H), 3,03 - 2,84 (m, 5H), 2,35 - 2,17 (m, 3H), 1,91 - 1,77 (m, 2H), 1,14 -1,05 (m, 1H), 1,04 - 0,93 (m, 4H), 0,54 - 0,47 (m, 2H), 0,30 - 0,24 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 470, RT 1,33 minutos (Método 10).

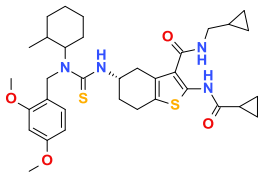
Intermediario 327



N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-2-metil-ciclohexanamina

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 2 con 2-metilciclohexanamina (100 mg, 0,88 mmol), 2, 4-dimetoxibenzaldehído (147 mg, 0,88 mmol) y STAB (281 mg, 1,32 mmol). Tiempo de reacción 4 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0 - 20% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (169 mg, 71%). LCMS $[M+H]^+$ 264, RT 0,95 minutos (Método 6).

Intermediario 328

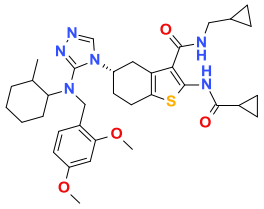


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[(2,4-dimetoxifenil)metil-(2-metilciclohexil)carbamotioil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 7 con el intermediario 117 (100 mg, 0,3 mmol), trietilamina (0,125 ml, 0,9 mmol), clorometanotioato de fenilo (0,045 ml, 0,33 mmol) e intermediario 327 (134 mg, 0,51 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0 - 100% de acetato de etilo en

heptano para proporcionar el compuesto del título (166 mg, 84% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 639, RT 1,51 minutos (Método 6).

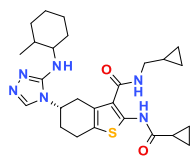
Intermediario 329



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,4-dimetoxifenil)metil-(2-metilciclohexil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 8 con el intermediario 328 (166 mg, 0,25 mmol), hidrazida fórmica (45,8 mg, 0,76 mmol), dicloruro de mercurio (207,3 mg, 0,76 mmol) y trietilamina (0,10 ml, 0,76 mmol). Tiempo de reacción 2 horas. El residuo anaranjado se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0 - 20% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (146 mg, 85% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 647, RT 1,43 minutos (Método 11).

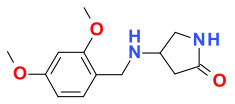
Intermediario 330



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-metilciclohexil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 5 con el intermediario 329 (146 mg, 0,24 mmol) y TFA (172,7 µl, 2,25 mmol). La reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico) en agua (ácido fórmico 0,1%) proporcionó el compuesto del título (54 mg, 48% de rendimiento) como una mezcla de 4 diastereómeros. δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,14 (s, 1H, isómero 1), 8,13 (s, 1H, isómero 2), 8,11 (s, 1H, isómero 3), 8,09 (s, 1H, isómero 4), 4,52 (m, 1H, isómeros), 4,38 (m, 1H, isómeros), 3,86 - 3,78 (m, 1H, isómero), 3,31 - 3,13 (m, 4H), 2,95 (m, 3H), 2,37 - 2,25 (m, 2H), 2,17 (m, 1H, isómero), 2,10 (m, 1H, isómero), 1,88 - 1,76 (m, 3H, isómeros), 1,72 (m, 1H), 1,68 - 1,38 (m, 3H, isómeros), 1,37 - 1,21 (m, 2H, isómeros), 1,21 - 1,13 (m, 1H, isómero), 1,08 (m, 1H), 1,01 (m, 4H), 0,96 (m, 3H), 0,54 - 0,46 (m, 2H), 0,27 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 497, RT 2,25 minutos (Método 10).

Intermediario 331

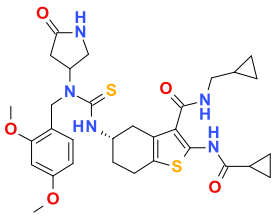


4-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]pirrolidin-2-ona

A una solución de clorhidrato de 4-aminopirrolidin-2-ona (100 mg, 0,73 mmol) en DCM (10 ml) se añadieron DIPEA (0,19 ml, 1,09 mmol) y 2,4-dimetoxibenzaldehído (122 mg, 0,73

mmol), seguido por STAB (233 mg, 1,09 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Luego se calentó a 40 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió $NaBH_4$ (41,5 mg, 1,09 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (contiene ~5% de MeOH) (2 x 20 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0 - 50% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (168 mg, 91% de rendimiento). LCMS $[M+Na]^+$ 273, RT 0,61 minutos (Método 6).

Intermediario 332

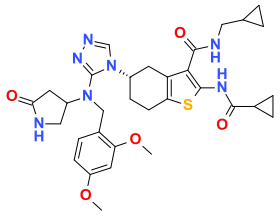


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[(2,4-dimetoxifenil)metil-(5-oxopirrolidin-3-il)carbamotioil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 7 con el intermediario 117 (130 mg, 0,39 mmol), trietilamina (0,16 ml, 1,17 mmol), clorometanotioato de fenilo (0,059 ml, 0,42 mmol) e intermediario 331 (166 mg, 0,66 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía

en columna usando 0 - 100% de acetato de etilo en heptano luego 0% a 10% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (208 mg, 84%). LCMS $[M+H]^+$ 626, RT 1,11 minutos (Método 6).

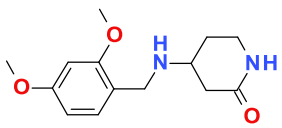
Intermediario 333



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,4-dimetoxifenil)metil-(5-oxopirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 8 con el intermediario 332 (208 mg, 0,33 mmol), hidrazida fórmica (59,8 mg, 0,99 mmol), dicloruro de mercurio (270,7 mg, 0,99 mmol) y trietilamina (0,14 ml, 0,99 mmol). Tiempo de reacción 2 horas. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0 - 20% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (192 mg, 91% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 634, RT 1,03 minutos (Método 11).

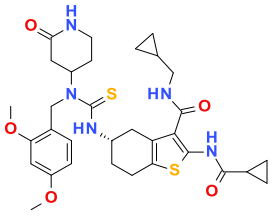
Intermediario 334



4-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]piperidin-2-ona

A una solución de 4-aminopiperidin-2-ona TFA (400 mg, 1,75 mmol) en EtOH (35 ml) se añadieron DIPEA (0,458 ml, 2,63 mmol) y 2,4-dimetoxibenzaldehído (291,3 mg, 1,75 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió $NaBH_4$ (94,4 mg, 2,63 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente se eliminó y se añadieron agua y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0 - 50% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (413 mg, 89% de rendimiento). LCMS $[M+Na]^+$ 287, RT 0,71 minutos (Método 12).

Intermediario 335

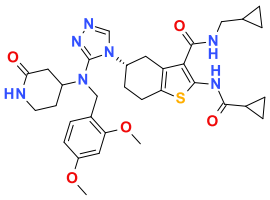


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[(2,4-dimetoxifenil)metil-(2-oxo-4-piperidil)carbamotioil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 7 con el intermediario 117 (300 mg, 0,9 mmol), trietilamina (0,37 ml, 2,69 mmol), clorometanotioato de fenilo (0,137 ml, 0,99 mmol) e intermediario 334 (404 mg,

1,52 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0 - 100% de acetato de etilo en heptano luego 0% a 10% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (481 mg, 83% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 640, RT 1,85 minutos (Método 12).

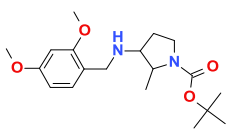
Intermediario 336



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,4-dimetoxifenil)metil-(2-oxo-4-piperidil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 8 con el intermediario 335 (200 mg, 0,31 mmol), hidrazida fórmica (56 mg, 0,93 mmol), dicloruro de mercurio (255 mg, 0,93 mmol) y trietilamina (0,13 ml, 0,93 mmol). Tiempo de reacción 4 horas. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0 - 20% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (184 mg, 88% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 648, RT 1,74 minutos (Método 12).

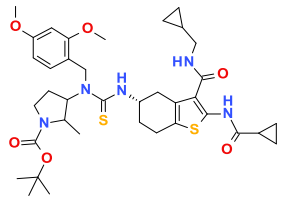
Intermediario 337



3-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]-2-metil-pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 2 con 3-amino-2-metil-pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo (500 mg, 2,49 mmol), 2,4-dimetoxibenzaldehído (415 mg, 2,49 mmol) y STAB (794 mg, 3,74 mmol). Tiempo de reacción 4 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0 - 100% de TBME en heptano para proporcionar el compuesto del título (832 mg, 95% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 351, RT 1,64 minutos (Método 12).

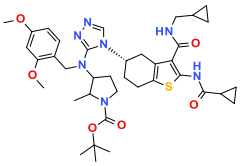
Intermediario 338



3-[[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamotioil-[(2,4-dimetoxifenil)metil]amino]-2-metil-pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 7 con el intermediario 117 (550 mg, 1,64 mmol), trietilamina (0,69 ml, 3,59 mmol), clorometanotioato de fenilo (0,251 ml, 1,81 mmol) e intermediario 337 (867,0 mg, 2,4 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0 - 100% de acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto del título (804 mg, 67% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 726, RT 2,18 minutos (Método 6).

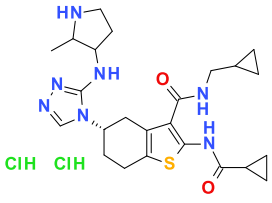
Intermediario 339



3-[[4-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]-1,2,4-triazol-3-il]-[(2,4-dimetoxifenil)metil]amino]-2-metil-pirrolidin-1-carboxilato

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 8 con el intermediario 338 (804 mg, 1,10 mmol), hidrazida fórmica (199 mg, 3,32 mmol), dicloruro de mercurio (902 mg, 3,32 mmol) y trietilamina (0,46 ml, 3,32 mmol). Tiempo de reacción 2 horas. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0 - 20% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (702 mg, 84% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 734, RT 2,02 minutos (Método 12).

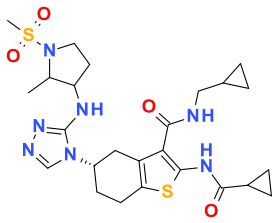
Intermediario 340



Diclorhidrato de (5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-metilpirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 4 con el intermediario 339 (702 mg, 0,95 mmol) y HCl 4 M en dioxano (4,78 ml, 19,13 mmol). Tiempo de reacción 16 h. Después de eliminar el solvente, el material bruto (690 mg, sal bis HCl) se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ 484, RT 1,51 minutos (Método 12).

Intermediario 341

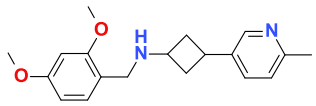


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-metil-1-metilsulfonil-pirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

La suspensión del intermediario 340 (265 mg, 0,45 mmol) se agitó en DCM (20 ml) se enfrió a 0 °C luego DIPEA (0,23 ml, 1,35 mmol) se añadió seguido por metansulfonato de metansulfonilo (70,9 mg, 0,40 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a 0 °C. Luego se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) luego se añadió agua (15 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0 - 100% de TBME en heptano luego 0 a 30% de MeOH en DCM para

proporcionar el compuesto del título (137 mg, 51% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 562, RT 2,05 minutos (Método 10).

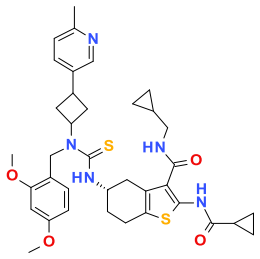
Intermediario 342



N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-3-(6-metil-3-piridil)ciclobutanamina

A una solución de 3-(6-metil-3-piridil)ciclobutanona (207 mg, 1,28 mmol) en DCM (25 ml) se añadió (2,4-dimetoxifenil)metanamina (322 mg, 1,92 mmol), seguido por STAB (408 mg, 1,92 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0 - 10% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (318 mg, 75% de rendimiento). Mezcla ~60:40 de isómeros cis:trans o trans:cis presente. LCMS $[M+H]^+$ 313, RT 4,49 y 4,54 minutos (Método 31).

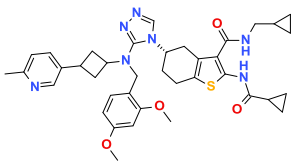
Intermediario 343



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[(2,4-dimetoxifenil)metil-[3-(6-metil-3-piridil)ciclobutil]carbamotioil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 7 con el intermediario 117 (225 mg, 0,67 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,02 mmol), clorometanotioato de fenilo (0,10 ml, 0,74 mmol) e intermediario 342 (316,2 mg, 1,01 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0 - 100% de acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto del título (411 mg, 83% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 688, RT 1,89 minutos (Método 6).

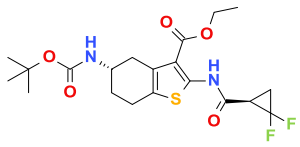
Intermediario 344



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,4-dimetoxifenil)metil-[3-(6-metil-3-piridil)ciclobutil]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 8 con el intermediario 343 (411 mg, 0,59 mmol), hidrazida fórmica (108 mg, 1,79 mmol), dicloruro de mercurio (487 mg, 1,79 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,79 mmol). Tiempo de reacción 2 horas. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0 - 20% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (177 mg, 43% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 696, RT 1,79 minutos (Método 12).

Intermediario 345

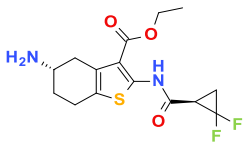


(5S)-5-(ter-butoxicarbonilamino)-2-[[(1R)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una solución agitada del Intermediario 567 (3000 mg, 7,96 mmol), ácido (1R)-2,2-difluorociclopropanocarboxílico (972 mg, 7,96 mmol) y piridina (2,6 ml, 31,8 mmol) en DCM anhidro (60 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió 2,4,6-Tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido (50%, 9,5 ml, 15,9 mmol) gota a gota. La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se añadió agua (20 ml), la mezcla se agitó durante 5 minutos luego las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con más DCM (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material bruto se

purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano para suministrar el compuesto del título (2,85g, 81% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Cloroformo-d) 11,57 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,35 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,06 – 3,82 (m, 1H), 3,18 (dd, J = 17,2, 5,3 Hz, 1H), 2,80 – 2,69 (m, 2H), 2,60 (dd, J = 17,2, 7,2 Hz, 1H), 2,56 – 2,49 (m, 1H), 2,28 – 2,19 (m, 1H), 2,07 – 2,00 (m, 1H), 1,87 – 1,75 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS $[M-H]^-$ 443, RT 2,13 minutos (Método 12).

Intermediario 346

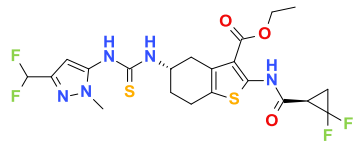


(5S)-5-amino-2-[[(1R)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Una solución del Intermediario 345 (2,85 g, 6,41 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y una solución de ácido 2,2,2-trifluoroacético (5,0 ml, 66,9 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se añadió gota a gota. Se retiró el baño y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se dividió entre DCM (10 ml) y agua (20 ml), luego se enfrió a 0 °C y se añadió hidrógeno carbonato de sodio sólido en porciones hasta que el pH de la solución fue aproximadamente 6-7. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con más DCM (20 ml). La fase acuosa aún contenía producto de modo que se alcalinizó con NaOH 2 N hasta pH 11-12 y se extrajo con DCM

(10 ml), luego IPA/$CHCl_3$ (1:1, 30 ml). La fase acuosa aún contenía producto de modo que se añadió HCl 2 N para ajustar el pH a 7-8, luego se extrajo con IPA/$CHCl_3$ (1:1, 3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados luego se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para suministrar el compuesto del título (2,22 g, 98% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Cloroformo-d) 11,58 (s, 1H), 4,35 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,21 – 3,12 (m, 2H), 2,78 (dt, J = 16,5, 4,8 Hz, 1H), 2,75 – 2,67 (m, 1H), 2,57 – 2,50 (m, 1H), 2,47 (dd, J = 18,4, 9,9 Hz, 1H), 2,28 – 2,19 (m, 1H), 2,03 – 1,96 (m, 1H), 1,87 – 1,78 (m, 1H), 1,69 – 1,61 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 345, RT 1,49 minutos (Método 12).

Intermediario 347

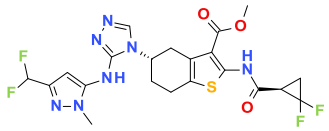


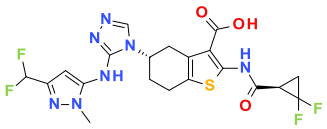
(5S)-2-[[(1R)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Una solución del Intermediario 346 (97%, 1,10 g, 3,10 mmol) e intermediario 568 (797 mg, 3,10 mmol) en DCM (15 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió solución acuosa saturada de NH_4Cl (15 ml) y la mezcla bifásica se agitó durante 5 minutos, las capas luego se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio,

se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 91% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,26 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,60 – 4,46 (m, 1H), 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,37 – 3,32 (m, 1H), 3,19 (dd, J = 16,7, 5,1 Hz, 1H), 2,78 – 2,66 (m, 3H), 2,11 – 2,00 (m, 3H), 1,95 – 1,82 (m, 1H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 534, RT 2,02 minutos (Método 12).

Intermediario 348 & 349





(5S)-2-[[(1R)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de metilo (348)

Ácido (5S)-2-[[(1R)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico (349)

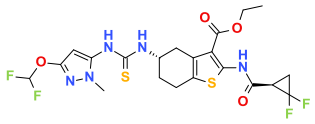
A una solución agitada del Intermediario 347 (1,5 g, 2,81 mmol) y N,N-dietiletanamina (1,18 ml, 8,43 mmol) en DCM anhidro (35 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de metansulfonilo (239 µL, 3,09 mmol). La mezcla se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml) y se secó sobre sulfato de

magnesio. La capa orgánica se concentró para suministrar el intermediario carbodiimida. Una solución de hidrazida fórmica (507 mg, 8,43 mmol) en metanol anhidro (15 ml) se añadió a una solución del intermediario anterior en metanol (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1 hora. El solvente orgánico se redujo *al vacío* y la fase acuosa se tomó con acetato de etilo (20 ml). Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (20 ml). Las capas orgánicas combinadas luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para suministrar una mezcla bruta de los compuestos del título.

La mezcla bruta obtenida de las capas orgánicas combinadas se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano para proporcionar Intermediario 348 (400 mg, 27% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 12,06 (s, 1H), 11,24 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,78 (t, J = 55,3 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,55 – 4,43 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,42 – 3,33 (m, 2H), 2,98 – 2,80 (m, 3H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,18 – 2,00 (m, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 528, RT 1,80 minutos (Método 12).

La forma básica del desarrollo anterior se acidificó con HCl ac 1 M a pH 3-4 y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) para proporcionar Intermediario 349 (340 mg, 29% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 514, RT 1,70 minutos (Método 12).

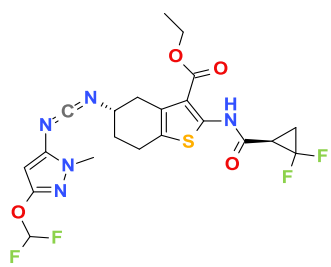
Intermediario 350



(5S)-2-[[(1R)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una suspensión parcial del intermediario 346 (1050 mg, 3,05 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C se añadió el Intermediario 644 (626 mg, 3,05 mmol) en DCM (5 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se agitó durante 30 minutos. El solvente se eliminó para proporcionar un aceite marrón. La purificación por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 60% de acetato de etilo en heptano proporcionó el compuesto del título (1,34 g, 74% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 11,26 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,18 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 73,5 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,60 – 4,41 (m, 1H), 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,36 (dd, J = 12,9, 3,4 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 17,1, 5,2 Hz, 1H), 2,80 – 2,61 (m, 3H), 2,13 – 2,02 (m, 2H), 1,92 – 1,78 (m, 1H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 550, RT 2,04 minutos (Método 29).

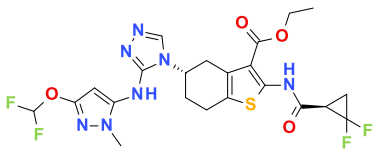
Intermediario 351



(5S)-2-[[(1R)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]iminometilenamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una solución del intermediario 350 (1092 mg, 1,99 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (0,83 ml, 5,96 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,231 ml, 2,98 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos. La solución se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (15 ml), se secó ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (1024 mg, quantitativo). El compuesto del título se usó inmediatamente en la formación del intermediario 352. LCMS $[M+H]^+$ 516, RT 2,16 minutos (Método 29).

Intermediario 352

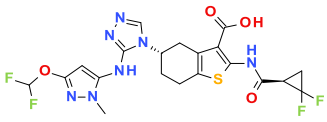


(5S)-2-[[(1R)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

La hidrazida fórmica 0,5 M (0,363 mg, 6,05 mmol, 12 ml de solución patrón de 0,5 M) en EtOH se añadió al Intermediario 351 (1040 mg, 2,02 mmol). La reacción se diluyó con EtOH (28 ml) y se agitó durante 15 minutos. A la reacción se añadió carbonato de sodio 1 M (6,1 ml, 6,05

mmol). La reacción se calentó a 40 °C durante 22 horas. La reacción se filtró para eliminar el Na_2CO_3 sólido lavando con EtOH en exceso. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el sólido resultante se dividió entre agua (30 ml) y DCM (25 ml). Se formó una emulsión espesa de modo que se añadió IPA/$CHCl_3$ 50% (50 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa también se extrajo con IPA/$CHCl_3$ 50% (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y el solvente se eliminó para proporcionar una goma anaranjada. La purificación por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 80% de acetato de etilo en heptano proporcionó el compuesto del título (913 mg, 68% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 12,02 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,97-7,40 (t, 1H, J = 72 Hz), 5,71 (s, 2H), 4,54 – 4,39 (m, 1H), 4,30 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,02 – 2,75 (m, 4H), 2,27 – 2,02 (m, 4H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 558, RT 2,90 minutos (Método 29).

Intermediario 353

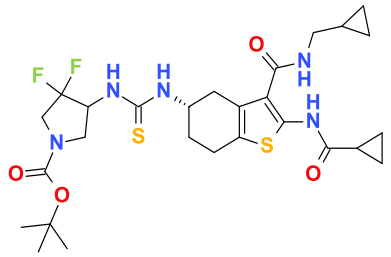


Ácido (5S)-2-[[(1R)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

A una solución del intermediario 352 (774 mg, 1,39 mmol) en metanol (4,5 ml) y THF (4,5 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (119 mg, 2,77 mmol) y luego agua (4,5 ml). La solución se agitó a 40 °C durante 24 horas. La

reacción se diluyó con agua (5 ml) y luego se concentró bajo presión reducida. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y las capas orgánicas se descartaron. La capa acuosa se acidificó con solución saturada de $KHSO_4$ y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título (490 mg, 67% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 530, RT 1,73 minutos (Método 12).

Intermediario 354

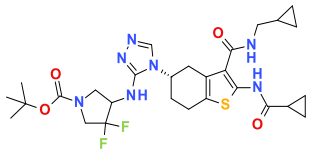


4-[[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamotioilamino]-3,3-difluoro-pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución de carbonato de sodio (510 mg, 4,72 mmol) en agua (3 ml) a 0 °C se añadió DCM (4 ml) seguido por dicloruro de tiocarbonilo (0,14 ml, 1,89 mmol). A esto se añadió gota a gota 4-amino-3,3-difluoro-pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo (210 mg, 0,94 mmol) en DCM (3 ml) durante 1 minuto. La mezcla se agitó vigorosamente a 0 °C durante 5 minutos luego a temperatura ambiente durante 40 minutos. La capa de DCM se separó, se secó ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó para proporcionar el intermediario isotiocianato como un aceite. El aceite se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió el intermediario 117 (268 mg, 0,8 mmol)

en DCM (3 ml). La solución se agitó durante 30 minutos. El solvente luego se eliminó para proporcionar un residuo. La purificación por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 60% de EtOAc en heptano proporcionó el compuesto del título (520 mg, 84% de rendimiento). δ_H (250 MHz, Cloroformo-d) 12,01 (s, 1H), 6,87 – 6,60 (m, 2H), 5,73 (s, 1H), 5,57 – 5,25 (m, 1H), 4,98 – 4,79 (m, 1H), 3,78 – 3,57 (m, 2H), 3,37 – 3,17 (m, 2H), 3,11 – 2,94 (m, 2H), 2,81 – 2,64 (m, 3H), 2,58 – 2,38 (m, 1H), 2,00 – 1,82 (m, 1H), 1,69 – 1,60 (m, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,12 – 0,73 (m, 6H), 0,64 – 0,47 (m, 2H), 0,32 – 0,13 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 598, RT 2,05 minutos (Método 12).

Intermediario 355

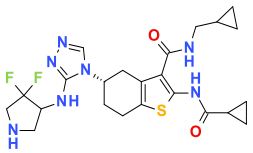


4-[[4-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]-1,2,4-triazol-3-il]amino]-3,3-difluoro-pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución del intermediario 354 (520 mg, 0,87 mmol) en DMF (20 ml) se añadieron formohidrazida (157 mg, 2,61 mmol) y dicloromercurio (708 mg, 2,61 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos luego se añadió N,N-dietiletanamina (364 µL, 2,61 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se diluyó con DCM (25 ml) y se añadió Kieselguhr. La mezcla se agitó durante 5 minutos luego se filtró a través de un tapón de Kieselguhr lavando con DCM. El filtrado se

concentró bajo vacío para proporcionar un residuo anaranjado. La purificación por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 20% de MeOH en DCM proporcionó el compuesto del título (350 mg, 63% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 606, RT 2,87 minutos (Método 12).

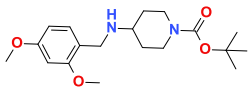
Intermediario 356



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(4,4-difluoropirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del intermediario 355 (297 mg, 0,45 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó por destilación azeotrópica del TFA en exceso con DCM/heptano (1:1, 2 x 20 ml) para proporcionar un aceite marrón. La purificación por cromatografía en columna SCX eluyendo con 0 a 100% de NH_3 7 M en MeOH de gradiente proporcionó el compuesto del título (230 mg, 93% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,21 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,15 – 8,04 (m, 1H), 7,72 – 7,57 (m, 1H), 6,26 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,42 – 4,22 (m, 2H), 3,43 – 3,35 (m, 1H), 3,23 – 2,94 (m, 5H), 2,94 – 2,78 (m, 3H), 2,74 (dd, J = 11,6, 8,5 Hz, 1H), 2,24 – 2,04 (m, 2H), 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,09 – 0,95 (m, 1H), 0,91 – 0,75 (m, 4H), 0,43 – 0,28 (m, 2H), 0,25 – 0,08 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 506, RT 1,54 minutos (Método 12).

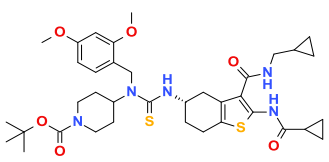
Intermediario 357



4-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (300 mg, 1,5 mmol) y 2,4-dimetoxibenzaldehído (249 mg, 1,5 mmol) en DCM (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (476 mg, 2,25 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Otra porción de triacetoxiborohidruro de sodio (476 mg, 2,25 mmol) se añadió seguido por 3 gotas de AcOH. La mezcla se agitó durante 5 horas adicionales. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa también se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$). El solvente se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite. La purificación por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de NH_3 7 N MeOH en DCM proporcionó el compuesto del título (379 mg, 72% de rendimiento). δ_H (250 MHz, Cloroformo-d) 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,48 – 6,38 (m, 2H), 4,07 –3,92 (m, 2H), 3,80 (d, J = 3,1 Hz, 6H), 3,75 (s, 2H), 2,87 – 2,68 (m, 2H), 2,68 – 2,50 (m, 1H), 1,91 – 1,75 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,40 – 1,19 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 351, RT 1,61 minutos (Método 12).

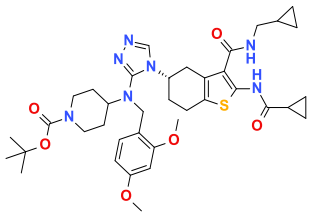
Intermediario 358



4-[[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamotioil-[(2,4-dimetoxifenil)metil]amino]piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

Una solución del Intermediario 117 (200 mg, 0,6 mmol) y trietilamina (251 µl, 1,8 mmol) en DCM (8 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos a una solución de fenilclorometanotioato (91,4 µl, 0,66 mmol) en DCM (8 ml) a 0 °C. La solución se agitó durante 30 minutos a 0 °C y luego el intermediario 357 (357,34 mg, 1,02 mmol) en DCM (6 ml) se añadió a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. La reacción se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con agua (30 ml), solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (30 ml) y luego se secó ($MgSO_4$). La capa orgánica se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite. La purificación por cromatografía en columna flash eluyendo con 0 a 60% de EtOAc en heptano gradiente proporcionó el compuesto del título (400 mg, 92% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 726, RT 2,19 minutos (Método 12).

Intermediario 359

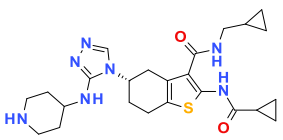


4-[[4-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]-1,2,4-triazol-3-il]-[(2,4-

dimetoxifenil)metil]amino]piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución del intermediario 358 (400 mg, 0,55 mmol) en DMF (5 ml) se añadió hidrazida fórmica (99 mg, 1,65 mmol) y dicloruro de mercurio (449 mg, 1,65 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos luego se añadió trietilamina (230 µl, 1,65 mmol). La mezcla luego se calentó a 90 °C durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con DCM (10 ml) y se añadieron ~5 g Kieselguhr. La mezcla se agitó durante 5 minutos luego se filtró a través de un tapón de Kieselguhr lavando el Kieselguhr con DCM (20 ml). El filtrado se concentró bajo vacío para proporcionar un aceite anaranjado. La purificación por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en DCM proporcionó el compuesto del título (290 mg, 72% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Cloroformo-d) 12,09 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,24 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,53 – 5,38 (m, 1H), 4,30 – 4,08 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,38 – 3,11 (m, 3H), 2,81 – 2,60 (m, 4H), 2,60 – 2,39 (m, 2H), 2,06 – 1,89 (m, 2H), 1,87 – 1,74 (m, 1H), 1,74 – 1,62 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,16 – 1,04 (m, 2H), 1,00 – 0,82 (m, 3H), 0,57 – 0,45 (m, 2H), 0,26 – 0,12 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 734, RT 2,04 minutos (Método 12).

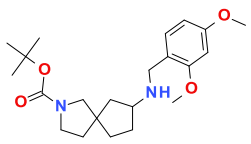
Intermediario 360



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(4-piperidilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del intermediario 359 (290 mg, 0,4 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (0,6 ml, 7,90 mmol). El solvente se eliminó por destilación azeotrópica del TFA en exceso con 1:1 DCM/heptano para proporcionar un residuo blancuzco. La purificación por cromatografía en columna SCX eluyendo con el gradiente de 0 a 100% de NH_3 7 M en MeOH proporcionó el compuesto del título (165 mg, 84% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,10 (s, 1H), 4,43 – 4,30 (m, 1H), 3,73 – 3,59 (m, 1H), 3,30 – 3,12 (m, 3H), 3,12 – 3,02 (m, 2H), 3,00 – 2,82 (m, 3H), 2,71 (td, J = 12,5, 2,4 Hz, 2H), 2,32 – 2,22 (m, 2H), 2,10 – 2,00 (m, 2H), 1,86 – 1,77 (m, 1H), 1,56 – 1,42 (m, 2H), 1,12 – 1,03 (m, 1H), 1,03 – 0,91 (m, 4H), 0,53 – 0,45 (m, 2H), 0,32 – 0,22 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 484, RT 1,24 minutos (Método 10).

Intermediario 361

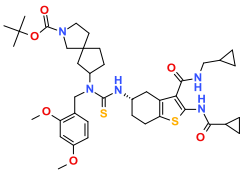


7-{[(2,4-dimetoxifenil)metil]amino}-2-azaspiro[4,4]nonane-2-carboxilato de ter-butilo

A una solución de 7-oxo-2-azaspiro[4,4]nonane-2-carboxilato de ter-butilo (542 mg, 2,26 mmol, preparación como se describe en Tetrahedron Letters 2011, 52, 4204) en diclorometano (8 ml) se introdujo ácido acético (1,36 g, 22,6 mmol) y 2,4-dimetoxibenzilamina (757 mg, 4,53 mmol).

Después de 30 minutos, se introdujo triacetoxiborohidruro de sodio (4,80 g, 22,6 mmol) (en porciones, aproximadamente 1,1 g cada 30 minutos). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas bajo una atmósfera de nitrógeno luego se introdujo solución acuosa saturada de carbonato de potasio (20 ml). Después de 20 minutos, la mezcla de dos fases se diluyó con diclorometano (40 ml) y agua (15 ml), y las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de potasio (20 ml) y salmuera (20 ml) luego se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash (diclorometano que contiene 1% en volumen de amoníaco 7 M en metanol y un gradiente 0-6% de metanol) para suministrar el compuesto del título (0,589 g, 48% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 391, RT 2,10 y 2,16 min (diastereómeros) (Método 10).

Intermediario 362

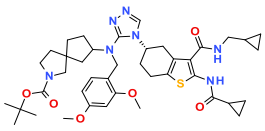


8-[[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamotioil-[(2,4-dimetoxifenil)metil]amino]-2-azaspiro[4,4]nonane-2-carboxilato de ter-butilo

A una solución de clorotioformiato de *O*-fenilo (286 mg, 1,66 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) a 0 °C se introdujo una solución del Intermediario 117 (503 mg, 1,51

mmol) y trietilamina (458 mg, 4,52 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml). Después de 40 minutos, se introdujo una solución del Intermediario 361 (589 mg, 1,09 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash (10-90% gradiente de acetato de etilo en heptano) para suministrar el compuesto del título (831 mg, 64% de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros. LCMS $[M+H]^+$ 766, RT 4,85 min (Método 10).

Intermediario 363

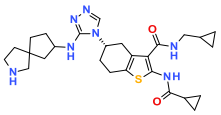


8-[[4-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]-1,2,4-triazol-3-il]-[(2,4-dimetoxifenil)metil]amino]-2-azaspiro[4,4]nonane-2-carboxilato de ter-butilo

A una solución del intermediario 362 (831 mg, 89% de pureza, 0,96 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (14 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se introdujo formil hidrazina (195 mg, 3,25 mmol) y cloruro de mercurio(II) (883 mg, 3,25 mmol). Después de 5 minutos de agitación a temperatura ambiente, se introdujo trietilamina (0,45 ml, 3,25 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente,

la suspensión resultante se diluyó con diclorometano (40 ml) y se introdujo kieselguhr (2 g) con agitación vigorosa durante 30 minutos. La suspensión luego se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo/tetrahidrofurano 1:1 (40 ml), se lavó con agua (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml), luego se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío para suministrar el compuesto del título (838 mg, 99% de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros. LCMS $[M+H]^+$ 774, RT 4,12-4,17 min (diastereómeros resueltos parcialmente) (Método 10).

Intermediario 364

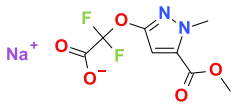


(5S)-5-[3-({2-azaspiro[4,4]nonan-7-il}amino)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-2-ciclopropanoamido-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del intermediario 363 (838 mg, 88% de pureza, 0,95 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se introdujo cloruro de hidrógeno (2,71 ml de una solución 4 M en 1,4-dioxano, 10,83 mmol) luego se concentró solución acuosa de cloruro de hidrógeno (1 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos luego se trató de nuevo con solución acuosa de cloruro de hidrógeno concentrado (1 ml). Después de 30 minutos la solución se concentró al vacío para suministrar un residuo acuoso que se alcalinizó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio que produce una suspensión de un sólido negro. Se

introdujo tetrahidrofurano (50 ml) a esta suspensión luego la mezcla de dos fases se filtró. El filtrado (dos fases) se diluyó con acetato de etilo (30 ml), la fase orgánica se separó, luego se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml). La fase orgánica se concentró al vacío para suministrar el compuesto del título (917 mg, cuantitativo) como una mezcla de diastereoisómeros, que se llevó a la siguiente etapa de síntesis sin purificación. LCMS $[M+H]^+$ 524, RT 2,05 min (Método 12).

Intermediario 365

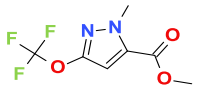


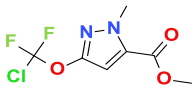
2,2-difluoro-2-{[5-(metoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]oxi}acetato de sodio

A una solución de 3-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (2,00 g, 12,81 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (30 ml) se introdujo (adición gota a gota) hidruro de sodio (680 mg de una dispersión 50% en aceite mineral suspendido en 5 ml de 1,4-dioxano seco) bajo una corriente de nitrógeno. La suspensión se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego se introdujo bromodifluoroacetato de sodio (2,77 g, 14,1 mmol) (en porciones durante 5 minutos) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 20 horas. Después de un tratamiento adicional con bromodifluoroacetato de sodio (1,00 g, 5,10 mmol, adición en porciones durante 5 minutos) y calentamiento a 80 °C durante 20 horas, la mezcla de reacción se diluyó con 1,4-dioxano (30 ml) y la suspensión

se filtró (a temperatura ambiente). La torta de filtración se lavó con 1,4-dioxano (30 ml) y los filtrados combinados se concentraron al vacío para suministrar el compuesto del título (3,4 g, 97% de rendimiento). δ_H (500 MHz, D_2O) 6,70 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,94 (s, 3H); δ_F (H-desacoplado) -78,71.

Intermediarios 366 y 367





1-metil-3-(trifluorometoxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

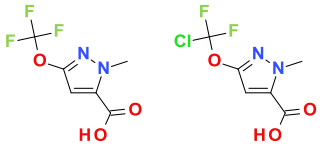
y

1-metil-3-(clorodifluorometoxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

A una solución del intermediario 365 (1187 mg, 4,36 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se introdujo cloruro de hidrógeno (1,5 ml de una solución 4 M en 1,4-dioxano, 6 mmol) y la solución se concentró inmediatamente al vacío. El residuo se redisolvió en deuterocloroformo (20 ml pre-secado sobre sulfato de magnesio y se filtró) luego se transfirió a un frasco de PTFE. Se introdujo difluoruro de xenón (2,5 g, 14,99 mmol) en una porción y el frasco se lavó con nitrógeno y se tapó. La mezcla de reacción se sometió a sonicación durante 2 minutos, luego se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos adicionales. Después de diluir con cloroformo (50 ml), la solución se lavó con una mezcla 2:1 de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de hidróxido de calcio (6 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró

y se concentró al vacío para suministrar una mezcla 67:33 de los compuestos del título (1,56 g, 49% de pureza total LCMS-UV_{215}, ~78% de rendimiento total) LCMS $[M+H]^+$ 225, RT 3,12 min y LCMS $[M+H]^+$ 241/243, RT 3,29 min (Método 10).

Intermediarios 368 y 369



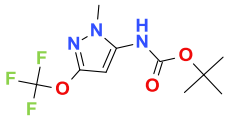
Ácido 1-metil-3-(trifluorometoxi)-1H-pirazol-5-carboxílico &

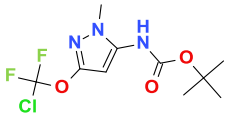
ácido 1-metil-3-(clorodifluorometoxi)-1H-pirazol-5-carboxílico

Una mezcla de los Intermediarios 366 y 367 (1,565 g a 33% de purea total LCMS-UV_{215}, ~2,30 mmol) se disolvió en metanol (50 ml) y se trató con hidróxido de sodio (0,84 g, 20,95 mmol, se disolvió en 25 ml de agua). Después de 12 horas a temperatura ambiente, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 7 con solución acuosa de cloruro de hidrógeno 6 M y la mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar metanol. La solución acuosa residual se acidificó a pH 3 (con solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 M) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Después de saturar la fase acuosa con cloruro de sodio, la solución de salmuera se extrajo con 1:1 tetrahidrofurano/acetato de etilo (extracciones de 2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, se redisolvieron en acetato de etilo y se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío para suministrar una mezcla 71:29 dlos compuestos del título (1,113 g a 63% de pureza

total LCMS-UV_{215}, cuantitativo). LCMS $[M-H]^-$ 209, RT 2,38 min y LCMS $[M-H]^-$ 225/227, RT 2,61 min (Método 10).

Intermediarios 370 y 371





N-[1-metil-3-(trifluorometoxi)-1H-pirazol-5-il]carbamato de ter-butilo (370) &

N-[1-metil-3-(clorodifluorometoxi)-1H-pirazol-5-il]carbamato de ter-butilo (371)

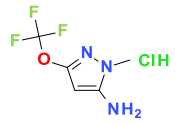
Una mezcla de los Intermediarios 368 y 369 (1,113 g a 45% de pureza LCMS-UV_{215}, ~2,38 mmol) se disolvió en ter-butanol (25 ml) y se trató con diisopropiletilamina (0,95 ml, 5,83 mmol) y difenilfosforil azida (4,37 g, 15,89 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Después la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna flash (5-40% gradiente de acetato de etilo en heptano) para suministrar una mezcla 2:1 de los compuestos del título 370 y 371 respectivamente (0,552 g, ~78% de rendimiento).

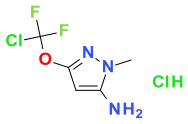
Intermediario 370: $\square_H$ (400 MHz, d-Cloroformo) 6,41 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,51 (s, 9H); $\square_F$ (H-desacoplado, 376 MHz, d-Cloroformo) -59,2; LCMS $[M+H]^+$ 282, RT 3,26 min (Método 10).

Intermediario 371: $\square_H$ (400 MHz, d-Cloroformo) 6,41 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,51 (s, 9H); $\square_F$ (H-

desacoplado, 376 MHz, d-Cloroformo) -27,6; LCMS $[M+H]^+$ 298/300, RT 3,39 min (Método 10).

Intermediarios 372 & 373





Clorhidrato de 1-metil-3-(trifluorometoxi)-1H-pirazol-5-amina (372) &

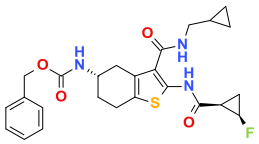
Clorhidrato de 1-metil-3-(clorodifluorometoxi)-1H-pirazol-5-amina (373)

A la solución de cloruro de hidrógeno (5,4 ml de una solución 4 M en 1,4-dioxano) a 0 °C se añadió una solución de los Intermediarios 370 & 371 (2:1 respectivamente, 0,552 g, ~1,86 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se concentró al vacío para suministrar una mezcla 2:1 de los compuestos del título 372 y 373 respectivamente (0,318 g, ~72% de rendimiento).

Intermediarios 372: $\square_H$ (500 MHz, d_6-dmso) 5,10 (q, J = 1,0 Hz, 1H), 3,443 (s, 3H) ; $\square_F$ (376 MHz, d6-dmso) -57,77; LCMS $[M+H]^+$ 181, RT 0,92 min (Método 17).

Intermediarios 373: $\square_H$ (500 MHz, d_6-dmso) 5,12 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 3,449 (s, 3H); $\square_F$ (376 MHz, d6-dmso) -25,98; LCMS $[M+H]^+$ 198/200, RT 1,32 min (Método 17).

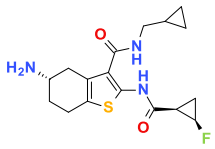
Intermediario 374



N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamato de bencilo

A una solución del intermediario 293 (446 mg, 81% de pureza, 0,87 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se introdujo piridina (406 mg, 5,11 mmol) seguido por ácido (1R,2R)-2-fluorociclopropano-1-carboxílico (117 mg, 1,12 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno luego se introdujo T3P (1,22 ml de una solución 50% en acetato de etilo, 2,05 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 20 horas. Luego se introdujo agua (5 ml) (gota a gota) a la mezcla de reacción agitada vigorosamente y la agitación continuó durante 5 minutos después de lo cual la mezcla se diluyó con diclorometano (5 ml). Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml), los extractos de diclorometano se combinaron y se lavaron con salmuera (5 ml). El extracto de diclorometano combinado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se adsorbió en sílice al vacío. La purificación del material cargado en seco por cromatografía en columna flash (gradiente 10-100% de acetato de etilo en heptano) suministró el compuesto del título (0,319 g, 68% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 486; RT 3,57 min (Método 10).

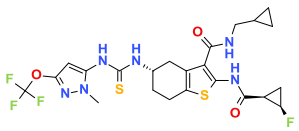
Intermediario 375

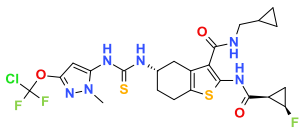


(5S)-5-amino-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del intermediario 374 (319 mg, 0,59 mmol) en etanol/acetato de etilo 2:1 (15 ml) se introdujo 10% de Pd en carbón (50% húmedo, 419 mg) y la suspensión se sometió a hidrogenolisis (1 atm de hidrógeno) durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se filtró y el filtrado se trató con 10% de Pd en carbón (50% húmedo, 319 mg) y se sometió a hidrogenolisis (1 atm de hidrógeno) durante 24 horas. Después de la filtración de la mezcla de reacción (a través de un lecho poco profundo de kieselguhr bajo una atmósfera de nitrógeno) y se lavó la torta de filtración con etanol (20 ml), el filtrado se concentró al vacío para suministrar el compuesto del título (169 mg, 54% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 352, RT 1,26 min (Método 12).

Intermediarios 376 y 377



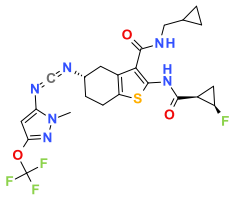


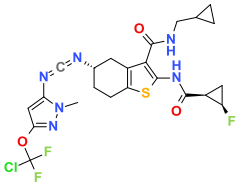
(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[[2-metil-5-(trifluorometoxi)pirazol-3-il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (376) &

(5S)-5-[[5-[cloro(difluoro)metoxi]-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (377)

Una mezcla 2:1 de Intermediarios 372 y 373 respectivamente (100 mg, 0,42 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (2,5 ml) y se trató con diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,96 mmol). Después de 10 minutos a temperatura ambiente, se añadió tiocarbonildiimidazol (86 mg, 0,48 mmol) y la solución se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mitad del volumen de esta solución se introdujo (adición gota a gota) A una solución del intermediario 375 (129 mg, 0,37 mmol) en diclorometano seco (2 ml) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Luego se introdujo la solución restante que contiene intermediarios 372 y 373 (adición gota a gota) y la reacción continuó durante 12 horas adicionales a temperatura ambiente. Después de adsorber la mezcla de reacción en sílice al vacío, el material cargado en seco se purificó por cromatografía en columna flash (20-100% gradiente de acetato de etilo en heptano). Los compuestos del título se aislaron como una mezcla 2:1 de 376 y 377 respectivamente (107 mg, 51% puroza total LCMS-UV_{215}, ~23% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 575, RT 3,49 y LCMS $[M+H]^+$ 591/593, RT 3,58 (Método 10).

Intermediarios 378 y 379



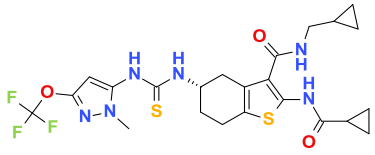


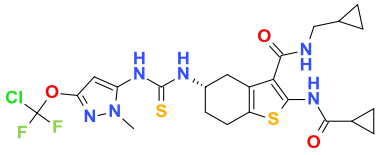
(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[[2-metil-5-(trifluorometoxi)pirazol-3-il]iminometilenamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (378) &

(5S)-5-[[5-[cloro(difluoro)metoxi]-2-metil-pirazol-3-il]iminometilenamino]-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (379)

Una mezcla 2:1 de intermediarios 376 y 377 respectivamente (107 mg, 51% puroza total, ~0,095 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (3 ml) a 0 °C y se trató con trietilamina (0,15 ml, 1,11 mmol) seguido por la adición gota a gota de una solución de cloruro de metansulfonilo (38 mg, 0,33 mmol) en diclorometano anhidro (0,2 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante un período de 60 minutos, luego se diluyó con diclorometano (25 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 x 5 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para suministrar a 79:21 mixture de los compuestos del título 378 y 379 respectivamente (122 mg, cuantitativo). LCMS $[M+H]^+$ 541, RT 2,05 min y LCMS $[M+H]^+$ 557/559, RT 2,11 min (Método 12).

Intermediarios 380 & 381



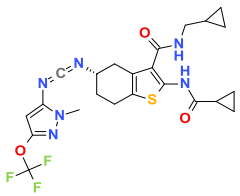


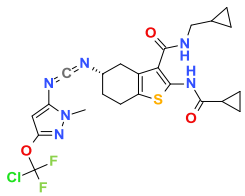
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[2-metil-5-(trifluorometoxi)pirazol-3-il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (380) &

(5S)-5-[[5-[cloro(difluoro)metoxi]-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (381)

Una mezcla 2:1 de Intermediarios 372 y 373 respectivamente (100 mg, 0,42 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (2,5 ml) y se trató con diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,96 mmol). Después de 10 minutos a temperatura ambiente, se añadió tiocarbonildiimidazol (86 mg, 0,48 mmol) y la solución se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Esta solución se introdujo (gota a gota) a una solución del intermediario 117 (122 mg, 0,37 mmol) en diclorometano seco (2 ml) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 7 horas. Después de adsorber la mezcla de reacción en sílice al vacío, el material cargado en seco se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente 10-100% de acetato de etilo en heptano). Los compuestos del título se aislaron como una mezcla 2:1 de 380 y 381 respectivamente (105 mg, 38% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 557, RT 3,65 y LCMS $[M+H]^+$ 573/575, RT 3,74 min (Método 32).

Intermediarios 382 & 383



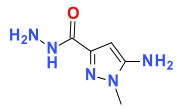


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[2-metil-5-(trifluorometoxi)pirazol-3-il]iminometilenamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (382) &

(5S)-5-[[5-[cloro(difluoro)metoxi]-2-metil-pirazol-3-il]iminometilenamino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (383)

Una mezcla 2:1 de 380 y 381 respectivamente (105 mg, 0,16 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (3 ml) y se enfrió a 0 °C. Luego se añadió trimetilamina (0,16 ml, 1,14 mmol) seguido por adición gota a gota de un cloruro de metansulfonilo (39 mg se disolvió en 0,2 ml de diclorometano seco, 0,33 mmol). Después de calentar a temperatura ambiente durante 60 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (25 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 x 5 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para suministrar una mezcla de los compuestos del título (121 mg, cuantitativo) que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ 523 y 539/541, RT 2,09 min (tiempos de retención idénticos) (Método 12).

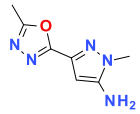
Intermediario 384



5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-carbohidrazida

A una solución de 5-amino-1-metilpirrazol-2-carboxilato de metilo (1 g, 6,44 mmol) en metanol (10 ml) se introdujo hidrato de hidrazina (1,6 g, 32,2 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. Después de la concentración al vacío, el residuo se disolvió en 1-butanol (5 ml) y se concentró al vacío (dos veces) para suministrar el compuesto del título (1,231 g, cuantitativo) que se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación. $\square_H$ (500 MHz, d_4-metanol) 5,86 (1H, s), 4,83 (2H, s), 3,63 (3H, s); LCMS $[M+H]^+$ 156, RT 0,40 min (Método 18).

Intermediario 385

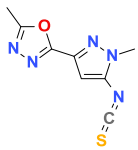


1-metil-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirazol-5-amina

A una solución del intermediario 384 (1,231 g, 6,44 mmol) en 1-butanol (40 ml) se introdujo ortoacetato de trimetilo (15,5 g, 128,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 145 °C durante 10 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se introdujo DBU (981 mg, 6,44 mmol). Después de calentar la mezcla de reacción a 145 °C durante 70 minutos, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en acetonitrilo (20 ml) y el pH se ajustó a 1

(adición gota a gota de solución acuosa de HCl 1 M). La solución luego se diluyó con agua (15 ml) y el acetonitrilo se evaporó al vacío. Después de ajustar el pH de la solución acuosa a 7 (adición gota a gota de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio) la solución se sometió a liofilización para suministrar el producto bruto que contiene residuos de cloruro de sodio. El producto bruto se disolvió en agua (5 ml) luego se aplicó sobre un tapón de sílice en fase inversa y se eluyó con un gradiente de metanol (0-50%) en agua. Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron al vacío y la solución acuosa resultante liofilizada para suministrar el compuesto del título (0,384 g, 33% de rendimiento): $\square_H$ (500 MHz, d_6-dmso) 5,79 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,51 (s, 3H); LCMS $[M+H]^+$ 180, RT 1,01 min (Método 18).

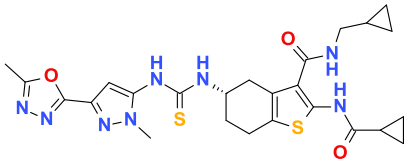
Intermediario 386



2-(5-isotiocianato-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

A una solución agitada vigorosamente del Intermediario 385 (571 mg, 2,23 mmol) en agua (8 ml) se introdujo tiofósgeno (256 mg, adición gota a gota). Después de 5 minutos, el sólido precipitado se recolectó por filtración y se secó parcialmente en el filtro para suministrar el compuesto del título (húmedo) que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ 222, RT 1,59 min (Método 12).

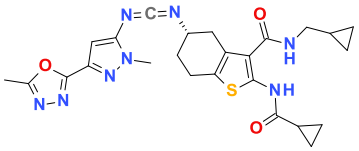
Intermediario 387



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[2-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirazol-3-il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del intermediario 117 (366 mg, 1,10 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml) se introdujo el Intermediario 386 (243 mg [húmedo], <1,10 mmol, como una solución en volumen mínimo de acetonitrilo requerido para solubilizar). Después de agitar la mezcla de reacción durante 90 minutos a temperatura ambiente, se introdujo una segunda porción del Intermediario 386 (150 mg [húmedo], <0,68 mmol) y la reacción continuó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se adsorbió en sílice al vacío, y el material cargado en seco se purificó por cromatografía en columna flash (0-100% gradiente de acetato de etilo en heptano) para suministrar el compuesto del título (281 mg, 41% de rendimiento) δ_H (500 MHz, d_6-dmso) 11,08 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,36 – 8,24 (m, 1H), 7,74 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,19 – 3,04 (m, 3H), 2,74 (br. s, 2H), 2,67-2,55 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 1,96 – 1,87 (m, 2H), 1,08 – 0,98 (m, 1H), 0,89 – 0,80 (m, 4H), 0,46 – 0,40 (m, 2H), 0,23 (q, J = 4,8 Hz, 2H); LCMS $[M+H]^+$ 555, RT 2,65 min (Método 29).

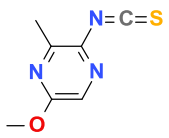
Intermediario 388



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[2-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirazol-3-il]iminometilenamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una solución del Intermediario 387 (256 mg, 0,41 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se enfrió a 10 °C. Luego se añadieron una solución de trietilamina (280 mg, 2,77 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) y una solución de cloruro de metansulfonilo (106 mg, 0,92 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) y la reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (40 ml), se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) y salmuera (5 ml), luego se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío para suministrar el compuesto de título bruto (344 mg, cuantitativo) que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sintética. LCMS $[M+H]^+$ 521, RT 1,86 min (Método 12)

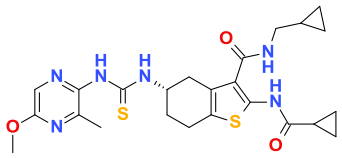
Intermediario 389



2-isotiocianato-5-metoxi-3-metil-pirazina

1,1'-Tiocarbonildiimidazol (226 mg, 1,21 mmol) y luego ácido clorhídrico en dioxano (0,55 ml, 2,2 mmol, 4 mol/L) se añadieron a una solución de 5-metoxi-3-metil-pirazin-2-amina (153 mg, 1,10 mmol) en DCM (5,5 ml) bajo aire. La reacción se agitó a r.t. durante 4 horas, se filtró y el sólido se lavó con DCM (2 x 10 ml). El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente de 0% a 100% de EtOAc en isohexanos) para proporcionar el compuesto del título (127 mg, 40% de rendimiento). Algunas gotas de isobutilamina se añadieron a la muestra de LCMS del producto antes del análisis LCMS $[M+H]^+$ 255, RT 1,46 minutos [M = 1-isobutil-3-(5-metoxi-3-metil-pirazin-2-il)tiourea] (Método 4).

Intermediario 390

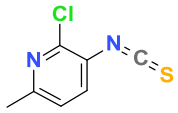


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(5-metoxi-3-metil-pirazin-2-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 117 (200 mg, 0,600 mmol) se añadió a una solución del intermediario 389 (127 mg, 0,702 mmol) disuelto en DCM (3,0 ml) bajo aire. La reacción se agitó a r.t. durante 4,5 horas, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexanos luego 0% a 20% de MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del

título (180 mg, 58% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 515, RT 1,56 minutos (Método 4).

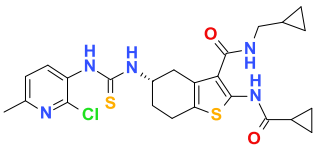
Intermediario 391



2-cloro-3-isotiocianato-6-metil-piridina

1,1'-Tiocarbonildiimidazol (426 mg, 2,27 mmol, 95% en masa) y luego ácido clorhídrico en dioxano (1,0 ml, 4,0 mmol, 4 mol/L) se añadieron a una solución de 3-amino-2-cloro-6-picolina (300 mg, 2,06 mmol, 98% en masa) en DCM (10,3 ml) bajo aire. La reacción se agitó a r.t. durante 20 horas, se filtró y el sólido se lavó con DCM (2 x 15 ml). El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexanos) para proporcionar el compuesto del título (343 mg, 90% de rendimiento). Algunas gotas de isobutilamina se añadieron a la muestra de LCMS del producto antes del análisis, LCMS $[M+H]^+$ 258, RT 0,82 minutos [M = 1-(2-cloro-6-metil-3-piridil)-3-isobutil-tiourea] (Método 7).

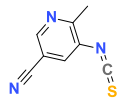
Intermediario 392



(5S)-5-[(2-cloro-6-metil-3-piridil)carbamotioilamino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 117 (500 mg, 1,50 mmol) se añadió a una solución del intermediario 391 (332 mg, 1,80 mmol) disuelto en DCM (15 ml) bajo aire. La reacción se agitó a r.t. durante 3,5 horas, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 40% a 100% de EtOAc en isohexanos) para proporcionar el compuesto del título (255 mg, 33% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 11,12 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,65 – 4,52 (m, 1H), 3,17 – 3,07 (m, 3H), 2,81 – 2,71 (m, 2H), 2,70 – 2,58 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,09 – 2,01 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 2H), 1,10 – 0,97 (m, 1H), 0,88 – 0,81 (m, 4H), 0,50 – 0,38 (m, 2H), 0,29 – 0,18 (m, 2H). El producto reacciona en el LCMS para generar una 5-metiltiazolo[5,4-b]piridin-2-amina en lugar de la tiourea, LCMS $[M+H]^+$ 482, RT 1,47 minutos (Método 4).

Intermediario 393

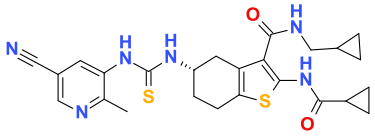


5-isotiocianato-6-metil-piridin-3-carbonitrilo

1,1'-Tiocarbonildiimidazol (368 mg, 1,96 mmol, 95% en masa) y luego ácido clorhídrico en dioxano (0,89 ml, 3,6 mmol, 4 mol/L) se añadieron a una solución de 5-amino-6-metilnicotinonitrilo (250 mg, 1,78 mmol, 95% en masa) en

DCM (8,9 ml) bajo aire. La reacción se agitó a r.t. durante 17,5 horas y luego a 40 °C durante unas 6,5 horas adicionales. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexanos) para proporcionar el compuesto del título (92 mg, 29% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 176, RT 0,87 minutos (Método 7).

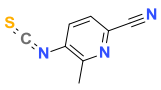
Intermediario 394



(5S)-5-[(5-ciano-2-metil-3-piridil)carbamotioilamino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 117 (167 mg, 0,501 mmol) se añadió a una solución del intermediario 393 (92 mg, 0,52 mmol) disuelto en DCM (5,0 ml) bajo aire. La reacción se agitó a r.t. durante 5 horas, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexanos) para proporcionar el compuesto del título (254 mg, 99% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 509, RT 0,99 minutos (Método 7).

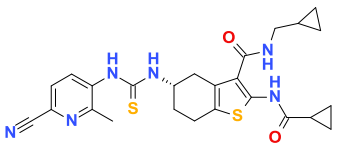
Intermediario 395



5-isotiocianato-6-metil-piridin-2-carbonitrilo

1,1'-Tiocarbonildiimidazol (368 mg, 1,96 mmol, 95% en masa) y luego ácido clorhídrico en dioxano (0,89 ml, 3,6 mmol, 4 mol/L) se añadieron a una solución de 5-amino-6-metilpicolinonitrilo (250 mg, 1,78 mmol, 95% en masa) en DCM (8,9 ml) bajo aire. La reacción se agitó a r.t. durante 24,5 horas antes de concentrar al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexanos) para proporcionar el compuesto del título (176 mg, 56% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 176, RT 0,93 minutos (Método 7).

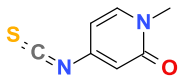
Intermediario 396



(5S)-5-[(6-ciano-2-metil-3-piridil)carbamotioilamino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 117 (256 mg, 0,795 mmol) se añadió a una solución del intermediario 395 (176 mg, 1,01 mmol) disuelto en DCM (8,0 ml) bajo aire. La reacción se agitó a r.t. durante 5 horas, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexanos) para proporcionar el compuesto del título (421 mg, rendimiento cuantitativo). LCMS $[M+H]^+$ 509, RT 1,05 minutos (Método 7).

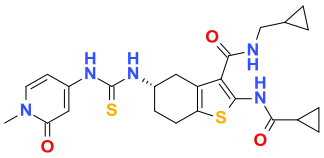
Intermediario 397



4-isotiocianato-1-metil-piridin-2-ona

1,1'-Tiocarbonildiimidazol (516 mg, 2,75 mmol, 95% en masa) se añadió a una solución de 4-amino-1-metilpiridin-2(1H)-ona (327 mg, 2,50 mmol, 95% en masa) en DCM (7,5 ml) bajo aire. La reacción se agitó a r.t. durante 24,5 horas y luego a 40 °C durante 2 horas adicionales. La reacción se enfrió a r.t., se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexanos) para proporcionar el compuesto del título (210 mg, 51% de rendimiento). Algunas gotas de isobutilamina se añadieron a la muestra de LCMS del producto antes del análisis, LCMS $[M+H]^+$ 240, RT 1,01 minutos [M = 1-isobutil-3-(1-metil-2-oxo-4-piridil)tiourea] (Método 4).

Intermediario 398

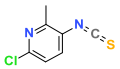


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(1-metil-2-oxo-4-piridil)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 117 (278 mg, 0,834 mmol) se añadió a una solución del intermediario 397 (152 mg, 0,917 mmol) disuelto en DCM (4,2 ml) bajo aire. La reacción se agitó a r.t. durante 4 horas, se diluyó con DCM (20 ml) y se filtró

y se lavó con DCM adicional. El sólido fue el producto. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 50% a 100% de EtOAc en isohexanos luego 0% a 20% de MeOH en EtOAc) para proporcionar más producto. Ambos lotes de producto se combinaron para proporcionar el compuesto del título (320 mg, 77% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 500, RT 1,30 minutos (Método 4).

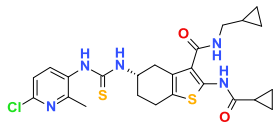
Intermediario 399



6-cloro-3-isotiocianato-2-metil-piridina

1,1'-Tiocarbonildiimidazol (516 mg, 2,75 mmol, 95% en masa) y luego ácido clorhídrico en dioxano (1,25 ml, 5,00 mmol, 4 mol/L) se añadieron a una solución de 3-amino-6-cloro-2-picolina (368 mg, 2,50 mmol, 97% en masa) en DCM (7,5 ml) bajo aire. La reacción se agitó a r.t. durante 5 horas, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 50% de EtOAc en isohexanos) para proporcionar el compuesto del título (326 mg, 71% de rendimiento). Algunas gotas de isobutilamina se añadieron a la muestra de LCMS del producto antes del análisis, LCMS $[M+H]^+$ 258, RT 1,24 minutos [M = 1-(6-cloro-2-metil-3-piridil)-3-isobutil-tiourea] (Método 4).

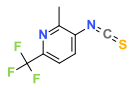
Intermediario 400



(5S)-5-[(6-cloro-2-metil-3-piridil)carbamotioilamino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 117 (284 mg, 0,852 mmol) se añadió a una solución del intermediario 399 (326 mg, 1,77 mmol) disuelto en DCM (4,3 ml) bajo aire. La reacción se agitó a r.t. durante 1,5 horas, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexanos) para proporcionar el compuesto del título (459 mg, rendimiento cuantitativo). LCMS $[M+H]^+$ 518, RT 1,45 minutos (Método 4).

Intermediario 401

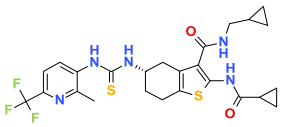


3-isotiocianato-2-metil-6-(trifluorometil)piridina

1,1'-Tiocarbonildiimidazol (516 mg, 2,75 mmol, 95% en masa) y luego ácido clorhídrico en dioxano (1,25 ml, 5,00 mmol, 4 mol/L) se añadieron a una solución de 2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (464 mg, 2,50 mmol, 95% en masa) en DCM (7,5 ml) bajo aire. La reacción se agitó a r.t. durante 4 horas, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 50% de EtOAc en isohexanos) para proporcionar el compuesto del título (360 mg, 66% de

rendimiento). Algunas gotas de isobutilamina se añadieron a la muestra de LCMS del producto antes del análisis, LCMS $[M+H]^+$ 292, RT 1,39 minutos [M = 1-isobutil-3-[2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]tiourea] (Método 4).

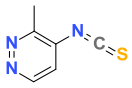
Intermediario 402



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 117 (200 mg, 0,600 mmol) se añadió a una solución del intermediario 401 (144 mg, 0,660 mmol) disuelto en DCM (3,0 ml) bajo aire. La reacción se agitó a r.t. durante 1,5 horas, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexanos) para proporcionar el compuesto del título (368 mg, cuantitativo). LCMS $[M+H]^+$ 552, RT 1,55 minutos (Método 4).

Intermediario 403

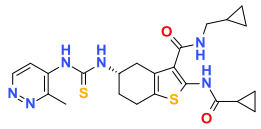


4-isotiocianato-3-metil-piridazina

DIPEA (0,57 ml, 3,3 mmol) seguido por 1,1'-tiocarbonildiimidazol (516 mg, 2,75 mmol, 95% en masa) se

añadieron a una solución de clorhidrato de 3-metilpiridazin-4-amina (383 mg, 2,50 mmol, 95% en masa) en DCM (7,5 ml) bajo aire. La reacción se agitó a r.t. durante 24 horas, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 50% de EtOAc en isohexanos) para proporcionar el compuesto del título (48 mg, 13% de rendimiento). Algunas gotas de isobutilamina se añadieron a la muestra de LCMS del producto antes del análisis, LCMS $[M+H]^+$ 225, RT 1,07 minutos [M = 1-isobutil-3-(3-metilpiridazin-4-il)tiourea] (Método 4).

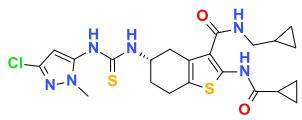
Intermediario 404



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(3-metilpiridazin-4-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 117 (105 mg, 0,315 mmol) se añadió a una solución del intermediario 403 (48 mg, 0,32 mmol) disuelto en DCM (1,6 ml) bajo aire. La reacción se agitó a r.t. durante 1 hora, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexanos luego 0% a 20% de MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (152 mg, cuantitativo). LCMS $[M+H]^+$ 485, RT 0,92 minutos (Método 7).

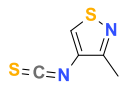
Intermediario 405



(5S)-5-[(5-cloro-2-metil-pirazol-3-il)carbamotioilamino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

DIPEA (0,42 ml, 2,4 mmol) seguido por 1,1'-tiocarbonildiimidazol (207 mg, 1,10 mmol, 95% en masa) se añadieron a una solución de clorhidrato de 3-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-amina (232 mg, 1,10 mmol, 97% en masa) en DCM (3,3 ml) bajo nitrógeno. La reacción se agitó a r.t for 2,5 horas. DIPEA (0,21 ml, 1,2 mmol) seguido por intermediario 117 (205 mg, 0,615 mmol) luego se añadieron y la reacción se agitó a r.t. durante 24 horas adicionales antes de concentrar al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexanos) para proporcionar el compuesto del título (258 mg, 83% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 507, RT 1,07 minutos (Método 7).

Intermediario 406

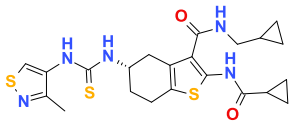


4-isotiocianato-3-metil-isotiazol

DIPEA (0,57 ml, 3,3 mmol) seguido por 1,1'-tiocarbonildiimidazol (516 mg, 2,75 mmol, 95% en masa) se añadieron a una solución de clorhidrato de 3-metilisotiazol-4-amina (396 mg, 2,50 mmol, 95% en masa) en

DCM (7,5 ml) bajo aire. La reacción se agitó a r.t. durante 22 horas, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 50% de EtOAc en isohexanos) para proporcionar el compuesto del título (292 mg, 75% de rendimiento). Algunas gotas de isobutilamina se añadieron a la muestra de LCMS del producto antes del análisis, LCMS $[M+H]^+$ 230, RT 1,04 minutos [M = 1-isobutil-3-(3-metilisotiazol-4-il)tiourea] (Método 4).

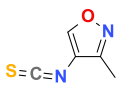
Intermediario 407



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(3-metilisotiazol-4-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 117 (300 mg, 0,900 mmol) se añadió a una solución del intermediario 406 (155 mg, 0,990 mmol) disuelto en DCM (4,5 ml) bajo aire. La reacción se agitó a r.t. durante 3,5 horas, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexanos) para proporcionar el compuesto del título (393 mg, 89% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 490, RT 1,37 minutos (Método 4).

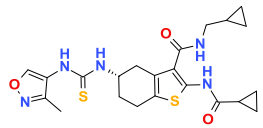
Intermediario 408



4-isotiocianato-3-metil-isoxazol

1,1'-Tiocarbonildiimidazol (516 mg, 2,75 mmol, 95% en masa) y luego ácido clorhídrico en dioxano (1,25 ml, 5,00 mmol, 4 mol/L) se añadieron a una solución de 3-metilisoxazol-4-amina (258 mg, 2,50 mmol, 95% en masa) en DCM (7,5 ml) bajo aire. La reacción se agitó a r.t. durante 3 horas 15 min, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 50% de EtOAc en isohexanos) para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 71% de rendimiento). Algunas gotas de isobutilamina se añadieron a la muestra de LCMS del producto antes del análisis, LCMS $[M+H]^+$ 214, RT 1,13 minutos [M = 1-isobutil-3-(3-metilisoxazol-4-il)tiourea] (Método 4).

Intermediario 409

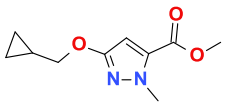


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(3-metilisoxazol-4-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

DIPEA (0,17 ml, 0,98 mmol) seguido por Intermediario 408 (112 mg, 0,799 mmol) se añadieron a una solución del intermediario 117 (205 mg, 0,615 mmol) en DCM (3,8 ml) bajo aire. La reacción se agitó a r.t. durante 18,5 horas, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexanos) para proporcionar el compuesto

del título (313 mg, rendimiento cuantitativo). LCMS $[M+H]^+$ 474, RT 1,41 minutos (Método 4).

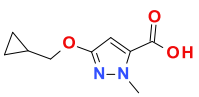
Intermediario 410



5-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo

A una suspensión agitada de 5-hidroxi-2-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo (3,00 g, 19,0 mmol) y K_2CO_3 (2,90 g, 21,0 mmol) en DMF (19 ml) a temperatura ambiente se añadió bromuro de ciclopropilmetilo (2,0 ml, 21,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (190 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), se pasó a través de un separador de fases, y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de 0-50% de EtOAc en isohexanos para suministrar el compuesto del título (3,14 g, 78% de rendimiento) como un aceite incoloro. δ_H (300 MHz, d-Cloroformo) 6,18 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,94 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,33-1,20 (m, 1H), 0,64-0,57 (m, 2H), 0,36-0,31 (m, 2H).

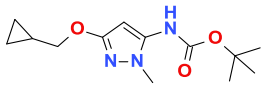
Intermediario 411



Ácido 5-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-pirazol-3-carboxílico

A una solución del intermediario 410 (3,14 g, 14,9 mmol) en MeOH (75 ml) se añadió NaOH (ac. 2,0 M, 15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y luego se acidificó a pH 1 con HCl (ac. 2 M). La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,62 g, 89% de rendimiento). δ_H (300 MHz, d-DMSO) 13,34 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,27-1,13 (m, 1H), 0,57-0,51 (m, 2H), 0,32-0,27 (m, 2H).

Intermediario 412

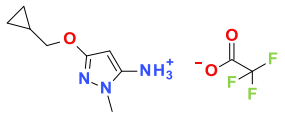


N-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-pirazol-3-il]carbamato de ter-butilo

A una solución agitada del Intermediario 411 (1,00 g, 5,10 mmol) y trietilamina (2,13 ml, 15,3 mmol) en THF (25 ml) a 0 °C se añadió difenilfosforil azida (1,65 ml, 7,65 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió alcohol *t*-butílico (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material bruto se purificó por cromatografía flash [EtOAc/isohexanos (0-80%)] para suministrar el compuesto del título (1,35 g, 99% de rendimiento) como un aceite incoloro. δ_H (300 MHz, d-

Cloroformo) 6,36 (br. s, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,89 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,31-1,17 (m, 1H), 0,61-0,55 (m, 2H), 0,33-0,28 (m, 2H).

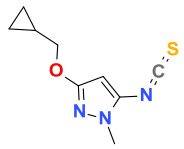
Intermediario 413



2,2,2-trifluoroacetato de [5-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amonio

A una solución del intermediario 412 (1,35 g, 5,05 mmol) en CH_2Cl_2 (16 ml) se añadió ácido trifluoroacético (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material bruto se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 20 ml) para proporcionar el compuesto del título (1,60 g, cuantitativo) como un aceite anaranjado. δ_H (300 MHz, d-Cloroformo) 5,02 (br. s, 1H), 3,96 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,30-1,17 (m, 1H), 0,70-0,63 (m, 2H), 0,38-0,32 (m, 2H).

Intermediario 414

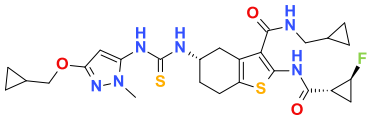


3-(ciclopropilmetoxi)-5-isotiocianato-1-metil-pirazol

A una solución del intermediario 413 (1,42 mg, 5,05 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (1,14 ml, 6,56 mmol) en CH_2Cl_2 (15

ml) se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (1,04 g, 5,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material bruto se purificó por cromatografía flash [EtOAc/isohexanos (0-50%)] para suministrar el compuesto del título (253 mg, 24% de rendimiento) como un aceite amarillo. δ_H (300 MHz, d-Cloroformo) 5,64 (s, 1H), 3,92 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,31-1,18 (m, 1H), 0,63-0,57 (m, 2H), 0,35-0,30 (m, 2H).

Intermediario 415

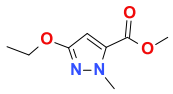


(5S)-5-[[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A un vial que contiene el intermediario 566 (100 mg, 0,285 mmol) e intermediario 414 (66 mg, 0,313 mmol) se añadió CH_2Cl_2 (0,28 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash [EtOAc/isohexanos (0-100%)] para suministrar el compuesto del título (153 mg, 96% de rendimiento). δ_H (400 MHz, d-DMSO) 11,08 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,90 (d, J = 65,0 Hz, 1H), 4,59-4,45 (m, 1H), 3,83 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,02 (dd, J = 16,0 y 4,4 Hz, 1H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,67-2,54 (m, 2H), 2,07-1,80

(m, 2H), 1,64-1,47 (m, 1H), 1,30-1,11 (m, 2H), 1,07-0,99 (m, 1H), 0,56-0,50 (m, 2H), 0,46-0,41 (m, 2H), 0,30-0,21 (m, 4H).

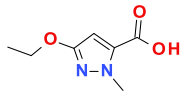
Intermediario 416



5-etoxi-2-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo

A una suspensión agitada de 5-hidroxi-2-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo (3,00 g, 19,0 mmol) y K_2CO_3 (2,90 g, 21,0 mmol) en DMF (19 ml) a temperatura ambiente se añadió yodoetano (1,71 ml, 21,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (190 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), se pasó a través de un separador de fases y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía flash [EtOAc/isohexanos (0-50%)] para suministrar el compuesto del título (3,33 g, 94% de rendimiento) como un aceite incoloro. δ_H (300 MHz, d-Cloroformo) 6,17 (s, 1H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

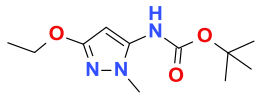
Intermediario 417



Ácido 5-etoxi-2-metil-pirazol-3-carboxílico

A una solución del intermediario 416 (3,33 g, 18,1 mmol) en MeOH (90 ml) se añadió NaOH (aq. 2,0 M, 18 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y luego se acidificó a pH 1 con HCl (solución acuosa 2 M). La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,91 g, 94% de rendimiento) como un sólido cristalino incoloro. δ_H (300 MHz, d-DMSO) 13,36 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

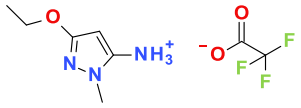
Intermediario 418



N-(5-etoxi-2-metil-pirazol-3-il)carbamato de ter-butilo

A una solución agitada del Intermediario 417 (1,00 g, 5,88 mmol) y trietilamina (2,46 ml, 17,6 mmol) en THF (29 ml) a 0 °C se añadió difenilfosforil azida (1,90 ml, 8,81 mmol). Después de 10 min la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió alcohol *t*-butílico (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material bruto se purificó por cromatografía flash [EtOAc/isohexanos (0-80%)] para suministrar el compuesto del título (1,01 g, 77% de rendimiento). δ_H (300 MHz, d-Cloroformo) 6,19 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

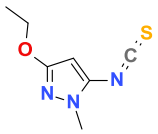
Intermediario 419



2,2,2-trifluoroacetato de (5-etoxi-2-metil-pirazol-3-il)amonio

A una solución del intermediario 418 (1,00 g, 4,10 mmol) en CH_2Cl_2 (16 ml) se añadió ácido trifluoroacético (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material bruto se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 20 ml) para proporcionar el compuesto del título (1,51 g, rendimiento cuantitativo). δ_H (300 MHz, d-DMSO) 5,08 (br. s, 1H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Intermediario 420

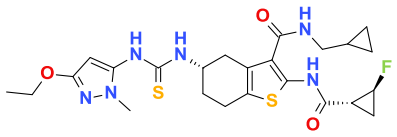


3-etoxi-5-isotiocianato-1-metil-pirazol

A una solución del intermediario 419 (1,1 g, 4,3 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,97 ml, 5,6 mmol) en CH_2Cl_2 (13 ml) se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (890 mg, 4,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material bruto se purificó por cromatografía flash [EtOAc/isohexanos (0-50%)] para suministrar el compuesto

del título (199 mg, 25% de rendimiento). δ_H (300 MHz, d-Cloroformo) 5,62 (s, 1H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

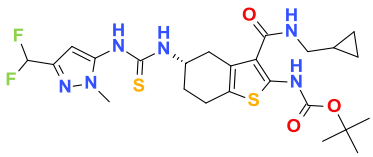
Intermediario 421



(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(5-etoxi-2-metil-pirazol-3-il)carbamotioilamino]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A un vial que contiene el intermediario 566 (100 mg, 0,285 mmol) e intermediario 420 (86 mg, 0,470 mmol) se añadió CH_2Cl_2 (0,28 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía flash [EtOAc/isohexanos (0-100%)] para suministrar el compuesto del título (141 mg, 93% de rendimiento) como un sólido amorfo incoloro. δ_H (400 MHz, d- DMSO) 11,08 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,89 (d, J = 64,7 Hz, 1H), 4,59-4,46 (m, 1H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,21-2,96 (m, 3H), 2,81-2,54 (m, 3H), 2,08-1,80 (m, 2H), 1,66-1,45 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,08-0,79 (m, 2H), 0,47-0,39 (m, 2H), 0,26-0,21 (m, 2H).

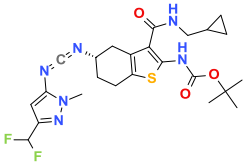
Intermediario 422



N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-5-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamato de ter-butilo

Una solución del Intermediario 559 (1,0 g, 2,74 mmol) se agitó en DCM (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Luego se añadió el Intermediario 254 (517,63 mg, 2,74 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min luego a RT durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM luego se añadió agua (30 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando 0 - 70% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (1480 mg, 97% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 555, RT 2,04 minutos (Método 12).

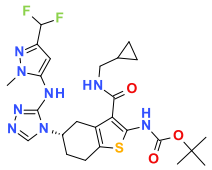
Intermediario 423



N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-5-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]iminometilenamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamato de ter-butilo

A una solución del intermediario 422 (1790 mg, 3,23 mmol) en DCM (60 ml) se añadió trietilamina (1349 µL, 9,68 mmol). La solución se enfrió a 0 °C luego se añadió cloruro de metansulfonilo (275 µL, 3,55 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) luego se añadió solución saturada de NH_4Cl (30 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 25 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (1720 mg, 95% de rendimiento) que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ 521, RT 2,13 minutos (Método 12).

Intermediario 424

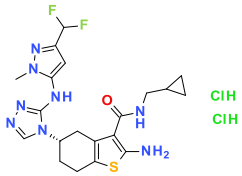


N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamato de ter-butilo

Se añadió hidrazida fórmica 1 M (9,68 ml, 9,68 mmol) en MeOH al intermediario 423 (1680 mg, 3,23 mmol) seguido por MeOH (10 ml) y se agitó durante 30 min. Se añadió solución acuosa de dicarbonato de sodio (0,92 M, 10,52 ml, 9,68 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C con agitación durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar, se eliminó MeOH y se añadió agua (20 ml). La mezcla se extrajo

con DCM (2 X 30 ml). El solvente de las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) antes de la concentración a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando 0 a 100% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (1300 mg, 71% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 563, RT 1,91 minutos (Método 12).

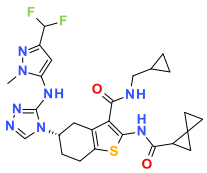
Intermediario 425



Diclorhidrato de (5S)-2-amino-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 424 (75 mg, 0,13 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1,5 ml) luego se añadió clorhidrato de 1,4-dioxano 4 M (0,67 ml, 2,67 mmol). La reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 98% de rendimiento) que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ 463, RT 1,57 minutos (Método 12).

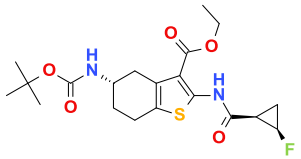
Intermediario 426



(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 6 con el intermediario 425 (80 mg, 0,14 mmol), ácido espiro[2,2]pentano-2-carboxílico (16,7 mg, 0,14 mmol), piridina (60 µL, 0,74 mmol), T3P (178 µL, 0,29 mmol) y DCM (16 ml). Duración de la reacción: 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) luego se añadió agua (25 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. La purificación por HPLC (Método 4) proporcionó el compuesto del título (43 mg, 52% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,25 (br.s, 1H), 6,61 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,28 (br.s, 1H), 4,61 – 4,47 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,38 – 3,32 (m, 1H), 3,26 (dd, J = 12,8, 6,8 Hz, 1H), 3,21 – 3,13 (m, 1H), 3,13 – 3,04 (m, 1H), 3,02 – 2,83 (m, 2H), 2,44 – 2,29 (m, 2H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 1,55 – 1,47 (m, 2H), 1,12 – 1,03 (m, 2H), 1,03 – 0,84 (m, 3H), 0,51 – 0,43 (m, 2H), 0,27 – 0,20 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 557, RT 2,98 minutos (Método 10).

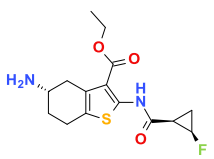
Intermediario 427



(5S)-5-(ter-butoxicarbonilamino)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una mezcla de ácido (1R,2R)-2-fluorociclopropanocarboxílico (787 mg, 7,56 mmol), piridina (2,44 ml, 30,25 mmol) e intermediario 567 (3000 mg, 7,56 mmol) en DCM (55 ml) se añadió lentamente 2,4,6-Tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinane-2,4,6-trióxido (9,0 ml, 15,12 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a r.t. y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) luego se añadió agua (80 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 40 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando 0 - 50% de EtOAc en heptano al compuesto del título (2600 mg, 81% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Cloroformo-d) 11,47 (s, 1H), 4,93 – 4,69 (m, 1H), 4,65 – 4,55 (m, 1H), 4,34 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,06 – 3,89 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 17,1, 4,9 Hz, 1H), 2,78 – 2,69 (m, 2H), 2,60 (dd, J = 16,9, 6,9 Hz, 1H), 2,04 – 1,99 (m, 1H), 1,96 – 1,86 (m, 2H), 1,85 – 1,76 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,31 – 1,25 (m, 1H). LCMS $[M+Na]^+$ 449, RT 2,06 minutos (Método 12).

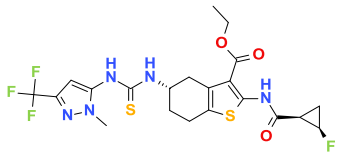
Intermediario 428



(5S)-5-amino-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

El Intermediario 427 (2600 mg, 6,1 mmol) se disolvió en DCM (7 ml) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (4,5 ml, 61,0 mmol) se añadió lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a r.t. y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) luego se añadió con cuidado (lentamente) solución saturada de $NaHCO_3$, La capa acuosa se ajustó a pH~9 y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (1990 mg, 99% de rendimiento) que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. δ_H (500 MHz, Cloroformo-d) 11,49 (s, 1H), 4,92 – 4,64 (m, 1H), 4,34 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,24 – 3,04 (m, 2H), 2,86 – 2,62 (m, 2H), 2,53 – 2,39 (m, 1H), 2,08 – 1,85 (m, 3H), 1,72 – 1,60 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,32 – 1,19 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 327, RT 1,39 minutos (Método 12).

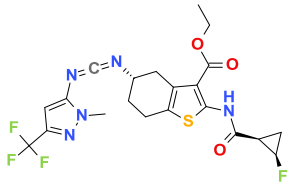
Intermediario 429



(5S)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Una solución del Intermediario 428 (1000 mg, 3,06 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió el intermediario 262 (634,76 mg, 3,06 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min a 0 °C luego a r.t. durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM luego se añadió agua (50 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 40 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El sólido resultante se filtró y se lavó con DCM para proporcionar el compuesto del título. El filtrado de DCM se purificó por cromatografía en columna usando 0 - 80% de EtOAc en heptano para proporcionar una segunda porción del el compuesto del título (1560 mg, 95% de rendimiento - combinado). LCMS $[M+H]^+$ 534, RT 2,03 minutos (Método 12).

Intermediario 430

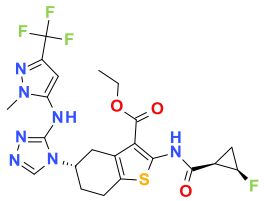


(5S)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]iminometilenamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una solución del intermediario 429 (1560 mg, 2,92 mmol) en DCM (90 ml) se añadió trietilamina (1223 µL, 8,77 mmol). La solución se enfrió a 0 °C luego se añadió cloruro de metansulfonilo (249 µL, 3,22 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a 0 °C luego se diluyó con DCM (40 ml). Se añadió solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) y la capa

orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 40 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (1400 mg, 94% de rendimiento), que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ 500, RT 2,17 minutos (Método 12).

Intermediario 431

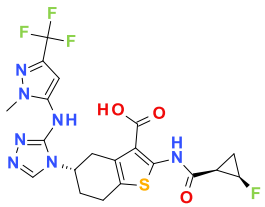


(5S)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Se añadió hidrazida fórmica 0,5 M (17 ml, 8,41 mmol) en EtOH al intermediario 430 (1400 mg, 2,80 mmol) seguido por EtOH (35 ml) y se agitó durante 30 min. Se añadió solución acuosa de dicarbonato de sodio 0,92 M (8,4 ml, 8,41 mmol) y la reacción se calentó a 40 °C con agitación durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar, el sólido restante (Na_2CO_3) se filtró y se lavó con EtOH. El EtOH se eliminó bajo vacío y se añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 X 50 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando 0 - 100% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (1500 mg, 94% de

rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 12,17 (br s, 1H, rotámero mayor), 11,20 (s, 1H), 8,86 (br s, 1H, rotámero menor), 8,23 (br s, 1H), 6,36 (br s, 1H), 5,21 – 4,85 (m, 1H), 4,57 – 4,42 (m, 1H), 4,29 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,66 (br s, 3H), 3,38 (dd, J = 16,8, 5,4 Hz, 1H), 3,00 – 2,91 (m, 1H), 2,89 – 2,77 (m, 2H), 2,35 – 2,29 (m, 1H), 2,28 – 2,18 (m, 1H), 2,18 – 2,10 (m, 1H), 1,74 – 1,61 (m, 1H), 1,33 – 1,28 (m, 1H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 542, RT 1,88 minutos (Método 12).

Intermediario 432

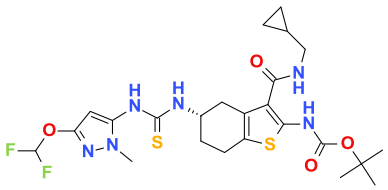


Ácido (5S)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

A una solución agitada del Intermediario 431 (100 mg, 0,18 mmol) en mezcla de THF (0,5 ml) y metanol (0,5 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (15 mg, 0,351 mmol) en agua (0,5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 40 °C bajo nitrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el solvente orgánicos se eliminó bajo vacío. La mezcla acuosa resultante se lavó con EtOAc (2 x 20 ml). La capa acuosa se acidificó a pH = 4 con solución saturada de $KHSO_4$, y luego se extrajo con EtOAc (2 X 30 ml). Las capas orgánicas luego se separaron, se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el

compuesto del título (90 mg, 88% de rendimiento) que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 13,17 (br s, 1H, rotámero mayor), 12,17 (s, 1H, rotámero mayor), 11,51 (br s, 1H), 8,86 (s, 1H, rotámero menor), 8,47 (s, 1H, rotámero menor), 8,24 (s, 1H, rotámero mayor), 7,31 (s, 1H, rotámero menor), 6,61 (s, 1H, rotámero menor), 6,36 (s, 1H, rotámero mayor), 5,13 – 4,89 (m, 1H), 4,55 – 4,42 (m, 1H), 3,76 y 3,64 (2 x s, 3H, rotámeros), 3,47 – 3,38 (m, 1H), 2,94 – 2,74 (m, 3H), 2,34 – 2,20 (m, 2H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,72 – 1,59 (m, 1H), 1,33 – 1,21 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 514, RT 1,73 minutos (Método 12).

Intermediario 433

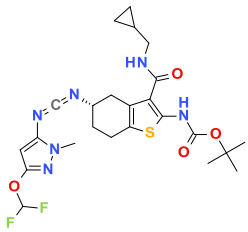


N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-5-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamato de ter-butilo

A una solución del intermediario 559 (600 mg, 1,64 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C, se añadió Intermediario 644 (336,85 mg, 1,64 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a 0 °C luego a r.t. durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM luego se añadió agua (30 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando 0 -

80% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (903 mg, 96% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 571, RT 2,12 minutos (Método 12).

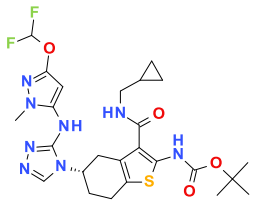
Intermediario 434



N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-5-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]iminometilenamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamato de ter-butilo

A una solución del intermediario 433 (903 mg, 1,58 mmol) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (662 µL, 4,75 mmol). La solución se enfrió a 0 °C luego se añadió cloruro de metansulfonilo (135 µL, 1,74 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) luego se añadió solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (840 mg, 93% de rendimiento) que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ 537, RT 2,22 minutos (Método 12).

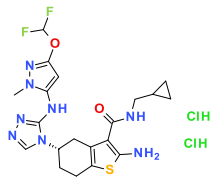
Intermediario 435



N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamato de ter-butilo

Hidrazida fórmica 1 M (4,4 ml, 4,41 mmol) en MeOH se añadió al intermediario 434 (840 mg, 1,47 mmol) seguido por MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min luego se añadió solución acuosa de dicarbonato de sodio 0,92 M (4,4 ml, 4,41 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C con agitación durante 6 horas. La reacción se dejó enfriar, Se eliminó MeOH y se añadió agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando 0 - 100% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (585 mg, 67% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 12,04 (s, 1H, rotámero mayor), 10,39 (s, 1H), 8,73 (s, 1H, rotámero menor), 8,40 y 8,19 (2 x s, 1H, isómeros), 7,48 (s, 1H), 7,35 – 6,93 (m, 1H), 5,90 y 5,65 (2 x s, 1H, isómeros), 4,53 – 4,29 (m, 1H), 3,57 y 3,48 (2 x s, 3H, isómeros), 3,22 – 2,96 (m, 4H), 2,92 – 2,74 (m, 2H), 2,28 – 2,13 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,04 – 0,93 (m, 1H), 0,39 – 0,31 (m, 2H), 0,22 – 0,14 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 579, RT 1,96 minutos (Método 12).

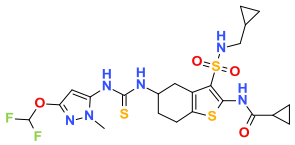
Intermediario 436



Diclorhidrato de (5S)-2-amino-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 435 (40 mg, 0,07 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) luego se añadió clorhidrato de 1,4-dioxano 4 M (0,35 ml, 1,38 mmol). La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (38 mg, 99% de rendimiento) que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ 479, RT 1,63 minutos (Método 12).

Intermediario 437

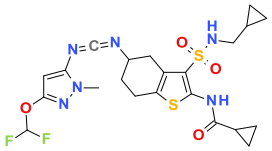


N-[3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

Una solución del Intermediario 528 (210 mg, 0,57 mmol) en DCM (17,5 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió Intermediario 644 (116 mg, 0,57 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min a 0 °C seguido por 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se diluyó con DCM luego se añadió agua (30 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando 0 - 80% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 69% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 575, RT 1,93 minutos (Método 12).

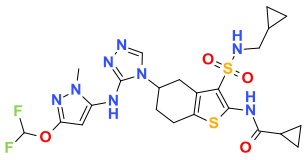
Intermediario 438



N-[3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]iminometilenamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una solución del intermediario 437 (230 mg, 0,4 mmol) en DCM (15 ml) se añadió trietilamina (167 µL, 1,2 mmol). La solución se enfrió a 0 °C luego se añadió cloruro de metansulfonilo (34 µL, 0,44 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a 0 °C luego se diluyó con DCM (15 ml). Se añadió solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 ml), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (215 mg, 99% de rendimiento)que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ 541, RT 2,00 minutos (Método 12).

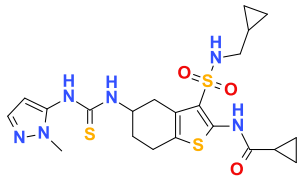
Intermediario 439



N-[3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

Se añadió hidrazida fórmica 1 M (1,19 ml, 1,19 mmol) en MeOH al intermediario 438 (215 mg, 0,4 mmol) seguido por MeOH (5 ml). La reacción se agitó durante 30 min luego se añadió solución acuosa de dicarbonato de sodio 0,92 M (1,3 ml, 1,19 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C con agitación durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar, Se eliminó MeOH y se añadió agua (15 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 X 15 ml). El solvente de las capas orgánicas combinadas se secó ($MgSO_4$) antes de la concentración a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando 0 - 100% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (136 mg, 56% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,97 (s, 1H, rotámero mayor), 10,40 (s, 1H), 8,70 (s, 1H, rotámero menor), 8,37 y 8,17 (2 x s, 1H), 7,96 – 7,77 (m, 1H), 7,28 – 6,83 (m, 1H), 5,88 y 5,60 (2 x s, 1H), 4,48 – 4,30 (m, 1H), 3,51 y 3,44 (2 x s, 3H), 3,33 – 3,29 (m, 1H), 2,83 – 2,73 (m, 3H), 2,69 – 2,61 (m, 2H), 2,25 – 2,06 (m, 2H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 0,96 – 0,77 (m, 4H), 0,74 – 0,59 (m, 1H), 0,36 – 0,23 (m, 2H), 0,06 – -0,14 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 583, RT 3,03 minutos (Método 10).

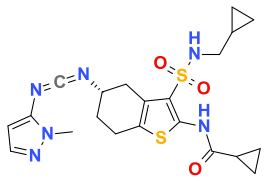
Intermediario 440



N-[3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[(2-metilpirazol-3-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

Una solución del Intermediario 528 (500 mg, 1,35 mmol) y se agitó en DCM (30 ml) se enfrió a 0 °C luego siguió la adición del Intermediario 237 (188 mg, 1,35 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a 0 °C luego temperatura ambiente durante 5 h. Durante la reacción se formó precipitado blanco, se filtró y se lavó con mezcla de DCM/éter, y se secó para proporcionar el compuesto del título (620 mg, 90% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 509, RT 1,80 minutos (Método 12).

Intermediario 441

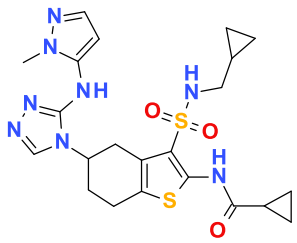


N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[(2-metilpirazol-3-il)iminometilenamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una solución del intermediario 440 (576 mg, 1,13 mmol) en DCM (25 ml) se añadió trietilamina (473 µL, 3,4 mmol). La solución se enfrió a 0 °C luego se añadió cloruro de

metansulfonilo (96 µL, 1,25 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) luego solución acuosa saturada de NH_4Cl (15 ml) se añadió y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (535 mg, 87% de rendimiento) que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ 475, RT 1,89 minutos (Método 12).

Intermediario 442

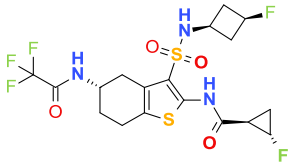


N-[3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[(2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

Hidrazida fórmica 1 M (2,98 ml, 2,98 mmol) en MeOH se añadió al intermediario 441 (535 mg, 0,99 mmol) seguido por MeOH (5 ml). La reacción se agitó durante 30 min, luego se añadió solución acuosa de dicarbonato de sodio 0,92 M (3,23 ml, 2,98 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C con agitación durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar, Se eliminó MeOH y se añadió agua (30 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 25 ml). El solvente de las capas orgánicas combinadas se secó ($MgSO_4$) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó primero por cromatografía en columna

usando 50 - 100% de EtOAc en heptano luego 0 - 20% de MeOH en DCM seguido por HPLC (método 4) para proporcionar el compuesto del título (314 mg, 60% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,82 (s, 1H, rotámero menor), 10,47 (s, 1H), 8,52 (s, 1H, rotámero mayor), 8,38 (s, 1H, rotámero mayor), 8,17 (s, 1H, rotámero menor), 8,05 – 7,89 (m, 1H), 7,30 (s, 1H, rotámero mayor), 7,19 (s, 1H, rotámero menor), 6,14 (s, 1H, rotámero mayor), 5,91 (s, 1H, rotámero menor), 4,59 – 4,40 (m, 1H), 3,65 (s, 3H, rotámero mayor), 3,56 (s, 3H, rotámero menor), 2,91 – 2,79 (m, 3H), 2,75 – 2,65 (m, 2H), 2,33 – 2,10 (m, 2H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,05 – 0,86 (m, 4H), 0,81 – 0,68 (m, 1H), 0,42 – 0,26 (m, 2H), 0,14 – 0,06 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 517, RT 2,37 minutos (Método 10).

Intermediario 443

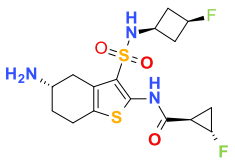


(1R,2S)-2-fluoro-N-[(5S)-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-5-[(2,2,2-trifluoroacetil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una solución agitada de clorhidrato de Cis-3-fluorociclobutanamina (159 mg, 1,27 mmol) y trietilamina (350 µL, 2,51 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se añadió en porciones el intermediario 474 (380 mg, 0,847 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se

lavó con agua (20 ml), solución acuosa saturada de NH_4CL (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó a sequedad para suministrar el producto bruto. Este se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0-100% de acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto del título (368 mg, 87% de rendimiento) como un sólido blancuzco. δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 10,49 (br s, 1H), 9,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,09 - 4,84 (m, 1H), 4,84 - 4,57 (m, 1H), 4,18 - 3,91 (m, 1H), 3,28 - 3,17 (m, 1H), 3,10 (dd, J = 16,5, 5,3 Hz, 1H), 2,84 - 2,72 (m, 2H), 2,68 - 2,54 (m, 2H), 2,49 - 2,36 (m, 2H), 2,14 - 1,88 (m, 3H), 1,88 - 1,73 (m, 1H), 1,70 - 1,51 (m, 1H), 1,41 - 1,21 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 502, RT 1,92 minutos (Método 12).

Intermediario 444

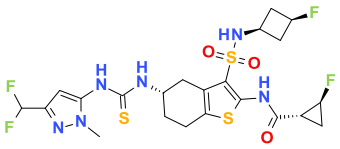


(1R,2S)-N-[(5S)-5-amino-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2-fluoro-ciclopropanocarboxamida

Dicarbonato de potasio (400 mg, 2,90 mmol) se añadió a la solución agitada del intermediario 443 (363 mg, 0,724 mmol) en metanol (20 ml) y agua (3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 40 °C durante 40 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se diluyó con agua (10 ml) y la capa acuosa se ajustó a pH ~10 con HCl 1 M y se

extrajo con 10% de metanol en DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (305 mg, 90% de rendimiento)que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ 406, RT 0,86 minutos (Método 11).

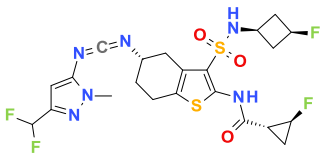
Intermediario 445



(1R,2S)-N-[(5S)-5-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2-fluoro-ciclopropanocarboxamida

Una solución del Intermediario 444 (150,0 mg, 0,32 mmol) en DCM (5 ml) se enfrió a 0 °C. Luego se añadió el Intermediario 568 (82,8 mg, 0,32 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min a 0 °C luego a r.t. durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM luego se añadió agua (30 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando 0 - 70% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (171 mg, 86% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 595, RT 1,91 minutos (Método 12).

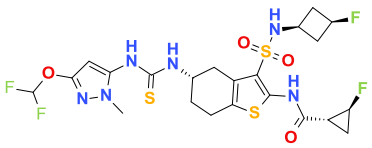
Intermediario 446



(1R,2S)-N-[(5S)-5-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]iminometilenamino]-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2-fluoro-ciclopropanocarboxamida

A una solución del intermediario 445 (170 mg, 0,27 mmol) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (115 µL, 0,82 mmol). La solución se enfrió a 0 °C luego se añadió cloruro de metansulfonilo (23 µL, 0,3 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a 0 °C luego se diluyó con DCM (15 ml) y solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (151 mg, 84% de rendimiento)que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ 561, RT 2,00 minutos (Método 12).

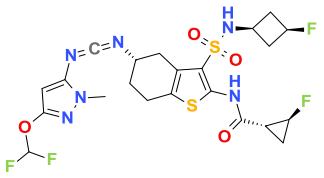
Intermediario 447



(1R,2S)-N-[(5S)-5-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2-fluoro-ciclopropanocarboxamida

Una solución del Intermediario 444 (150 mg, 0,32 mmol) en DCM (5 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió el Intermediario 644 (66 mg, 0,32 mmol) y la reacción se agitó durante a 0 °C durante 30 min y a r.t. durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM luego se añadió agua (20 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando 0 - 60% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 75% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 611, RT 1,94 minutos (Método 12).

Intermediario 448

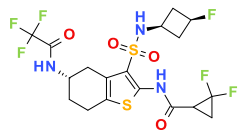


(1R,2S)-N-[(5S)-5-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]iminometilenamino]-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2-fluoro-ciclopropanocarboxamida

A una solución del intermediario 447 (150 mg, 0,25 mmol) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (103 µL, 0,74 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de metansulfonilo (21 µL, 0,27 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y se diluyó con DCM (15 ml) y solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre

sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 86% de rendimiento)que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ 577, RT 2,01 minutos (Método 12).

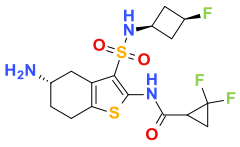
Intermediario 449



2,2-difluoro-N-[(5S)-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-5-[(2,2,2-trifluoroacetil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una solución agitada de clorhidrato de Cis 3-fluorociclobutanamina (274 mg, 2,18 mmol) y trietilamina (609 µL, 4,37 mmol) en DCM anhidro (15 ml) se añadió en porciones el intermediario 481 (680 mg, 1,46 mmol) y la solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con agua (30 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0-60% de acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto del título (690 mg, 91% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 10,51 (s, 1H), 9,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,82 – 4,56 (m, 1H), 4,18 – 3,96 (m, 1H), 3,29 – 3,16 (m, 2H), 3,10 (dd, J = 16,5, 5,2 Hz, 1H), 2,86 – 2,65 (m, 2H), 2,62 – 2,54 (m, 1H), 2,47 – 2,36 (m, 2H), 2,15 – 1,88 (m, 5H), 1,87 – 1,72 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 519, RT 1,92 minutos (Método 12).

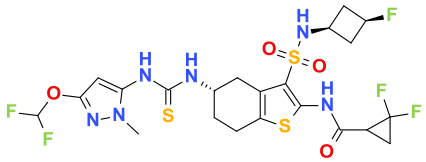
Intermediario 450



N-[(5S)-5-amino-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2,2-difluoro-ciclopropanocarboxamida

Dicarbonato de potasio (734 mg, 5,31 mmol) se añadió a la solución agitada del intermediario 449 (690 mg, 1,33 mmol) en una mezcla de metanol (30 ml) y agua (4 ml). La mezcla luego se calentó a 40 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se diluyó con agua (20 ml) y la capa acuosa se ajustó a pH ~10 con HCl 1 M. La capa acuosa luego se extrajo con metanol 10% en DCM (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título (550 mg, 92% de rendimiento). El producto se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ 424, RT 1,51 minutos (Método 12).

Intermediario 451

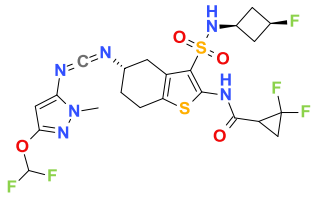


N-[(5S)-5-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-3-[cis-(3-

fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2,2-difluoro-ciclopropanocarboxamida

Una solución del Intermediario 450 (285 mg, 0,67 mmol) en DCM (10 ml) se enfrió a 0 °C. Luego se añadió el Intermediario 644 (138 mg, 0,67 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y a r.t. durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua (20 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando 0 - 60% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (420 mg, 92% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 629, RT 1,94 minutos (Método 12).

Intermediario 452

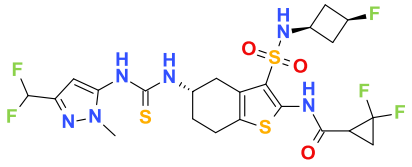


N-[(5S)-5-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]iminometilenamino]-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2,2-difluoro-ciclopropanocarboxamida

A una solución del intermediario 452 (420 mg, 0,67 mmol) en DCM (15 ml) se añadió trietilamina (279 µL, 2 mmol). La solución se enfrió a 0 °C luego se añadió cloruro de metansulfonilo (57 µL, 0,73 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a 0 °C luego se diluyó con DCM (15 ml) y

solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (390 mg, 73% de rendimiento)que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ 595, RT 2,02 minutos (Método 12).

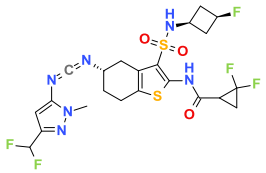
Intermediario 453



N-[(5S)-5-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2,2-difluoro-ciclopropanocarboxamida

Una solución del Intermediario 450 (275 mg, 0,65 mmol) en DCM (10 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió el Intermediario 568 (167 mg, 0,65 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 min luego a r.t. durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua (30 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando 0 - 60% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (380 mg, 89% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 613, RT 1,93 minutos (Método 12).

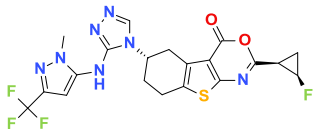
Intermediario 454



N-[(5S)-5-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]iminometilenamino]-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2,2-difluoro-ciclopropanocarboxamida

A una solución del intermediario 453 (380 mg, 0,62 mmol) en DCM (15 ml) se añadió trietilamina (259 µL, 1,86 mmol). La solución se enfrió a 0 °C luego se añadió cloruro de metansulfonilo (53 µL, 0,68 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a 0 °C luego se diluyó con DCM (15 ml) y solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 74% de rendimiento)que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. LCMS $[M+H]^+$ 579, RT 2,00 minutos (Método 12).

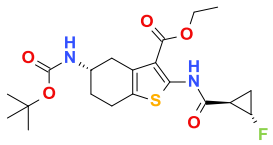
Intermediario 455



(6S)-2-[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]-6-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-5,6,7,8-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d][1,3]oxazin-4-ona

Una mezcla del intermediario 432 (950 mg, 1,85 mmol) y piridina (596 µL, 7,40 mmol) en DCM (150 ml), T3P (50%, 3304 µL, 5,55 mmol) se añadió lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a r.t. y se agitó durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) luego agua (100 ml) se añadió y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (12,3 g, 2,33 mmol, cuantitativo) con residual piridina y T3P como impurezas menores. LCMS $[M+H]^+$ 496, RT 1,81 minutos (Método 12).

Intermediario 456

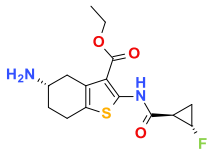


(5S)-5-(ter-butoxicarbonilamino)-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

T3P (50% en EtOAc, 15 ml, 25,2 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada del Intermediario 567 (5,00 g, 12,6 mmol), ácido (1R,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico (1,312 g, 12,6 mmol) y piridina (4,06 ml, 50,4 mmol) en DCM seco (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se evaporaron a sequedad. El residuo resultante se purificó por

cromatografía en columna, eluyendo con 0-100% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (4,40 g, 82% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Cloroformo-d) 11,55 (s, 1H), 5,07 – 4,76 (m, 1H), 4,73 – 4,48 (m, 1H), 4,35 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,98 (br s, 1H), 3,17 (dd, J = 17,1, 5,1 Hz, 1H), 2,80 – 2,68 (m, 2H), 2,60 (dd, J = 17,2, 7,3 Hz,1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 2,08 – 1,97 (m, 1H), 1,87 – 1,71 (m, 1H), 1,56 – 1,48 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS $[M+Na]^+$ 449, RT 2,13 minutos (Método 12).

Intermediario 457

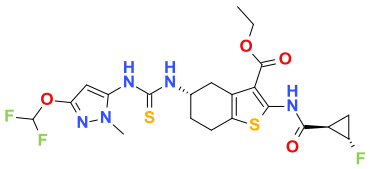


(5S)-5-amino-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (8 ml, 0,108 mol) gota a gota con una solución agitada del Intermediario 456 (4,40 g, 10,3 mmol) en DCM seco (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, disuelto en DCM (200 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) y salmuera (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (2,84 g, 84% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Cloroformo-d) 11,58 (s, 1H), 5,03 – 4,80 (m, 1H), 4,38 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,26 – 3,14 (m, 2H), 2,84 – 2,66 (m, 2H),

2,58 – 2,44 (m, 1H), 2,24 – 2,10 (m, 1H), 2,09 – 1,97 (m, 1H), 1,79 (s, 2H),1,74 – 1,62 (m, 1H), 1,61 – 1,47 (m, 2H), 1,42 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 327, RT 1,45 minutos (Método 12).

Intermediario 458

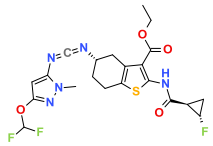


(5S)-5-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-2-[[(1R,2S)-2-fluoro ciclo propanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Una solución del Intermediario 644 (1,02 g, 4,72 mmol) en DCM seco (10 ml) se añadió a una solución agitada del Intermediario 457 (1,40 g, 4,29 mmol) en DCM seco (10 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para suministrar un aceite marrón claro. El material bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-100% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (2,01 g, 88% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Cloroformo-d) 11,53 (s, 1H), 7,45 (br s, 1H), 6,80 (t, J = 72,8 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,03 – 4,84 (m, 1H), 4,77 (br s, 1H), 4,44 – 4,32 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,31 (dd, J = 17,3, 5,3 Hz, 1H), 2,89 – 2,77 (m, 1H), 2,76 – 2,62 (m, 2H), 2,23 – 2,09 (m, 2H), 2,02 – 1,90

(m, 1H), 1,60 – 1,54 (m, 1H), 1,54 – 1,48 (m, 1H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 532, RT 2,04 minutos (Método 12).

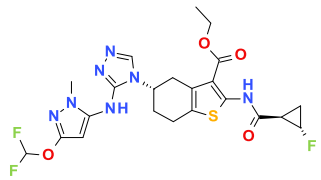
Intermediario 459



(5S)-5-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]iminometilenamino]-2-[[(1R,2S)-2-fluoro ciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Cloruro de metansulfonilo (33 µL, 0,426 mmol) se añadió a una solución agitada del Intermediario 458 (200 mg, 0,376 mmol) y trietilamina (160 µL, 1,15 mmol) en DCM seco (4 ml) a ~5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (187 mg, 97% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 498, RT 2,17 minutos (Método 12).

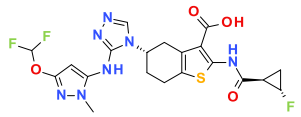
Intermediario 460



(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluoro ciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Una solución de hidrazida fórmica (70 mg, 1,17 mmol) en etanol (3 ml) se añadió al intermediario 459 (193 mg, 0,388 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min luego se añadió solución acuosa de dicarbonato de sodio 0,92 M (1,2 ml, 1,17 mmol) y la reacción se calentó a 45 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado resultante se evaporó a sequedad, se diluyó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (25 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se evaporaron a sequedad. El residuo luego se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-100% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 48% de rendimiento). δ_H (400 MHz, Cloroformo-d) 11,57 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,50 (br s, 1H), 6,83 (t, J = 73,9 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,07 – 4,79 (m, 1H), 4,77 – 4,50 (m, 1H), 4,39 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,50 – 3,41 (m, 1H), 3,01 (dd, J = 17,4, 7,4 Hz, 1H), 2,94 – 2,83 (m, 1H), 2,83 – 2,67 (m, 1H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,25 – 2,11 (m, 2H), 1,68 – 1,48 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 540, RT 1,87 minutos (Método 12).

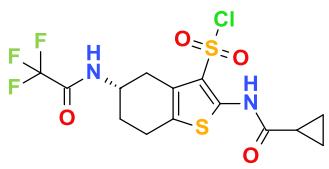
Intermediario 461



Ácido (5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

A una solución agitada del Intermediario 460 (1,10 g, 2,04 mmol) en mezcla de metanol (7 ml) y THF (7 ml) luego se añadió gota a gota solución de hidrato de hidróxido de litio (175 mg, 4,08 mmol) en agua (7 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 30 h y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se eliminó THF y metanol bajo vacío. Las capas acuosas resultantes se lavaron con EtOAc (2 x 50 ml). La capa acuosa se acidificó a pH = 2-3 con solución acuosa saturada de $KHSO_4$ y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (870 mg, 83% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 12,03 (br s, 1H), 8,25 (br s, 1H), 7,16 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 5,79 (br s, J = 94,9 Hz, 1H), 5,05 – 4,86 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,45 – 3,42 (m, 1H), 2,94 – 2,70 (m, 4H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,18 – 2,10 (m, 1H), 1,65 – 1,55 (m, 1H), 1,37 – 1,25 (m, 1H). 15% trans F-ciclopropilo debido a la epimerización. LCMS $[M+H]^+$ 512, RT 1,72 minutos (Método 12).

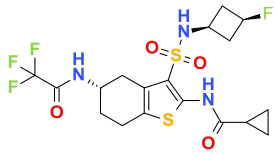
Intermediario 462



Cloruro de (5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[(2,2,2-trifluoroacetil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-sulfonilo

Una solución fría de ácido sulfuroclorídico (0,20 ml, 3,01 mmol) en acetonitrilo seco (1 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada del Intermediario 585 (200 mg, 0,602 mmol) a 0-5 °C. Se retiró el baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego se calentó a 40 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente luego se vertió en agua helada. El sólido resultante se recolectó por filtración y se lavó con agua seguido por heptano y se secó al vacío a 40 °C para proporcionar el compuesto del título (190 mg, 64% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,38 (s, 1H), 9,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,12 (dd, J = 16,7, 5,1 Hz, 1H), 2,70 (br s, 2H), 2,65 – 2,55 (m, 1H), 2,01 – 1,88 (m, 1H), 1,83 – 1,69 (m, 1H), 1,69 – 1,53 (m,1H), 0,97 – 0,74 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 431/433, RT 1,98 minutos (Método 12).

Intermediario 463

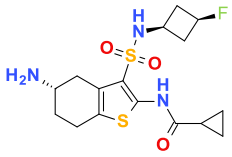


N-[(5S)-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-5-[(2,2,2-trifluoroacetil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una solución agitada de clorhidrato de cis-3-fluorociclobutan-1-amina (39 mg, 0,311 mmol) y trietilamina (86 µL, 0,617 mmol) en DCM anhidro (2 ml) se añadió en

porciones el intermediario 462 (100 mg, 0,204 mmol) y la solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con agua (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se evaporaron a sequedad. Este residuo bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-20% metanol en DCM para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 98% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 484, RT 1,88 minutos (Método 12).

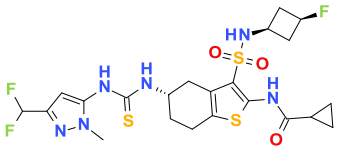
Intermediario 464



N-[(5S)-5-amino-3-{[(cis)-3-fluorociclobutil]sulfamoil}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

Dicarbonato de potasio (86 mg, 0,62 mmol) se añadió a una solución agitada del Intermediario 463 (110 mg, 0,20 mmol) en metanol (6,1 ml) y agua (1,2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 40 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se dividió entre EtOAc (10 ml) y salmuera (5 ml), la capa acuosa también se extrajo con metanol 10% en DCM (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 94% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 388, RT 1,53 minutos (Método 12).

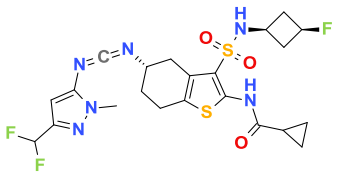
Intermediario 465



N-[(5S)-5-({[3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]carbamotioil}amino)-3-{[(cis)-3-fluorociclobutil]sulfamoil}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una solución agitada del Intermediario 464 (80 mg, 0,188 mmol) en DCM anhidro (2 ml) se añadió gota a gota solución del intermediario 254 (39 mg, 0,206 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-100% de EtOAc en heptano. La mezcla resultante también se purificó por HPLC (Método 1) para proporcionar el compuesto del título (84 mg, 78% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 577, RT 1,89 minutos (Método 12).

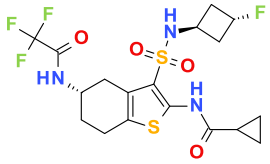
Intermediario 466



N-[(5S)-5-[({[3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]imino}metilidene)amino]-3-{[(cis)-3-fluorociclobutil]sulfamoil}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

Cloruro de metansulfonilo (16 µL, 0,207 mmol) se añadió a una solución agitada del Intermediario 465 (80 mg, 0,139 mmol) y N,N-dietiletanamina (60 µL, 0,430 mmol) en DCM seco (2,4623 ml) a 0-5°C y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml), seguido por salmuera (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 68% de rendimiento; 60% de pureza). LCMS $[M+H]^+$ 543, RT 1,98 minutos (Método 12).

Intermediario 467

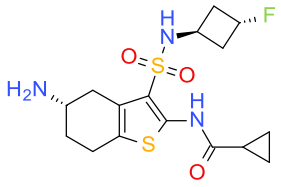


N-[(5S)-3-{[(trans)-3-fluorociclobutil]sulfamoil}-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una solución agitada de clorhidrato de (trans)-3-fluorociclobutan-1-amina (39 mg, 0,311 mmol) y trietilamina (86 µL, 0,617 mmol) en DCM anhidro (2 ml) se añadió en porciones Intermediario 462 (100 mg, 0,204 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con agua (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se evaporaron a sequedad. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-20% de metanol en DCM para

proporcionar el compuesto del título (100 mg, 84% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 484, RT 1,87 minutos (Método 12).

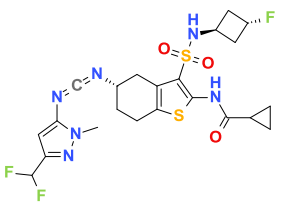
Intermediario 468



N-[(5S)-5-amino-3-{[(trans)-3-fluorociclobutil]sulfamoil}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

Dicarbonato de potasio (74 mg, 0,536 mmol) se añadió a una solución agitada del Intermediario 467 (100 mg, 0,172 mmol) en metanol (5,9 ml) y agua (1,2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 40 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se dividió entre EtOAc (10 ml) y salmuera (5 ml). La capa acuosa también se extrajo con metanol 10% en DCM (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 90% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 388, RT 1,54 minutos (Método 12).

Intermediario 469

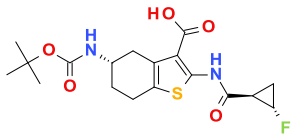


N-[(5S)-5-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]iminometilenamino]-3-[trans-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una solución agitada del Intermediario 468 (65 mg, 0,154 mmol) en DCM (2 ml) se añadió gota a gota Una solución del Intermediario 254 (32 mg, 0,169 mmol) en DCM (1 ml) y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó por HPLC (Método 1) para proporcionar la correspondiente tiourea* como un sólido blancuzco (59 mg). El sólido se disolvió en DCM seco (2 ml), se añadió N,N-dietiletanamina (44 µL, 0,317 mmol) y se enfrió a 0-5 °C. La mezcla luego se trató con cloruro de metansulfonilo (9,0 µL, 0,116 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se añadió cloruro de metansulfonilo adicional (3 µL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml) seguido por salmuera (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 86% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 543, RT 1,96 minutos (Método 12).

* Tiourea = N-[(5S)-5-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-3-[trans-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

Intermediario 470

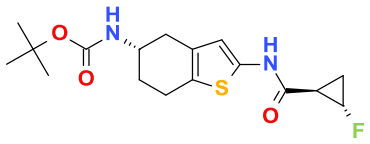


Ácido (5S)-5-(ter-butoxicarbonilamino)-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

A una suspensión agitada de intermediario 456 (1,00 g, 2,34 mmol) en una mezcla de MeOH (5 ml) y THF (5 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (206 mg, 4,79 mmol). La mezcla se enfrió (~ 0 °C) y luego se añadió gota a gota agua (5 ml). Después de 5 minutos, el baño de enfriamiento se retiró y la reacción se calentó a 40 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción enfriada con productos volátiles se concentró al vacío a aproximadamente 20 °C; se añadió agua (20 ml) y luego ácido cítrico 10% (~15 ml). Se añadió EtOAc (10 ml) para disolver el sólido. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se re-extrajo con EtOAc (1 x 10 ml más 2 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una mezcla 1:1 de agua y salmuera (10 ml) seguido por salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró al vacío. El producto se purificó mediante la adición de EtOAc (0,5 ml) y heptano (9,5 ml); la mezcla se sometió a sonicación luego se hizo girar en un abaño de agua a 40 °C. Luego se añadieron más EtOAc (0,5 ml) y heptano (5 ml). La mezcla se filtró y se disgregaron los grumos. La torta de filtración luego se lavó con heptano (2 x 5 ml y 10 ml) luego se secó para proporcionar el compuesto del título (769 mg, 82% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 13,15 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 6,91 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,08 – 4,77 (m, 1H),

3,65 – 3,52 (m, 1H), 3,11 – 2,98 (m, 1H), 2,78 – 2,60 (m, 3H), 2,47 – 2,41 (m, 1H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,68 – 1,49 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,34 – 1,21 (m, 1H). LCMS $[M-H]^-$ 397, RT 3,28 minutos (Método 10).

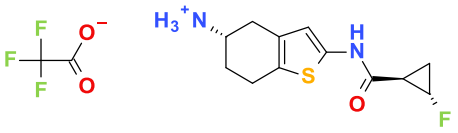
Intermediario 471



N-[(5S)-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamato de ter-butilo

Una solución agitada del intermediario 470 (301 mg, 0,755 mmol) en N,N-dimetilacetamida (2,5 ml) se calentó a 170 °C durante 7,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los productos volátiles se concentraron bajo alto vacío a 50 °C. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-60% de acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto del título (221 mg, 78% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Cloroformo-d) 8,42 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,98 – 4,76 (m, 1H), 4,73 – 4,56 (m, 1H), 4,02 – 3,85 (m, 1H), 2,86 (dd, J = 15,8, 4,9 Hz, 1H), 2,78 – 2,70 (m, 2H), 2,36 (dd, J = 15,9, 7,6 Hz, 1H), 2,07 – 1,96 (m, 2H), 1,86 – 1,73 (m, 1H), 1,52 – 1,39 (m, 11H). LCMS $[M+H]^+$ 355, RT 3,22 minutos (Método 10).

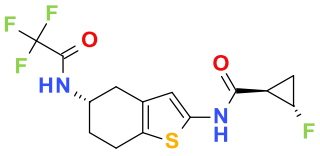
Intermediario 472



2,2,2-trifluoroacetato de [(5S)-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il] amonio

A una solución agitada del Intermediario 471 (2,74 g, 7,34 mmol) en DCM (15 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (3 ml, 40,4 mmol) gota a gota durante 2 minutos. Después de agitar durante 6 horas, se añadió más TFA (3 ml). Después de 2,5 días adicionales de agitación, los productos volátiles se concentraron al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente dos veces con DCM antes de la concentración adicional bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (2,28 g, 80% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 11,37 (s, 1H), 7,99 (s, 3H), 6,38 (s, 1H), 5,02 – 4,73 (m, 1H), 3,50 – 3,33 (m, 1H), 2,87 (dd, J = 15,8, 5,1 Hz, 1H), 2,79 – 2,64 (m, 2H), 2,48 – 2,42 (m, 1H), 2,24 (ddd, J = 17,9, 10,6, 6,7 Hz, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,84 – 1,69 (m, 1H), 1,60 – 1,44 (m, 1H), 1,30 – 1,18 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 255, RT 2,08 minutos (Método 30).

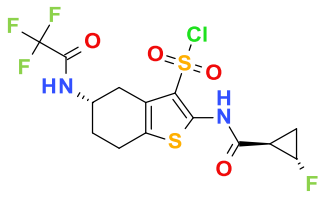
Intermediario 473



(1R,2S)-2-fluoro-N-[(5S)-5-[(2,2,2-trifluoroacetil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una solución agitada del intermediario 472 (2,28 g, 5,88 mmol) en MeOH seco (40 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (2,0 ml, 14,3 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetato (1,5 ml, 12,6 mmol). Después de 5 minutos adicionales, el enfriamiento externo se retiró y la reacción se agitó durante al menos 18 h. Se añadieron más trietilamina (1 ml) y trifluoroacetato de etilo (1 ml) y la reacción se calentó a 40 °C. Después del calentamiento durante 3 horas, se añadieron más trietilamina (1 ml) y trifluoroacetato de etilo (1 ml); después de 1 h adicional, se añadieron más trietilamina (1 ml) y trifluoroacetato de etilo (1 ml); después de 2 h adicionales, se añadieron más trietilamina (2 ml) y trifluoroacetato de etilo (1,5 ml), la reacción se enfrió y se agitó durante al menos 18 horas. El solvente luego se concentró al vacío; se añadió EtOAc (30 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (60 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró al vacío. El sólido bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-60% de acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto del título (1,50 g, 71% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 11,29 (s, 1H), 9,47 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,02 – 4,74 (m, 1H), 4,09 – 3,90 (m, 1H), 2,84 – 2,64 (m, 3H), 2,54 – 2,51 (m, 1H), 2,29 – 2,15 (m, 1H), 2,02 – 1,90 (m, 1H),1,87 – 1,70 (m, 1H), 1,60 – 1,43 (m, 1H), 1,30 – 1,13 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 351, RT 2,82 minutos (Método 30).

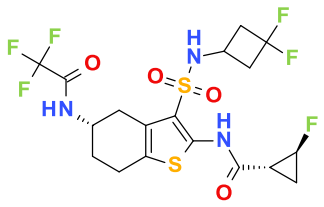
Intermediario 474



Cloruro de (5S)-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[(2,2,2-trifluoroacetil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-sulfonilo

A una solución del intermediario 473 (1,50 g, 4,20 mmol) en acetonitrilo seco (20 ml) a (+4 °C) una solución de ácido clorosulfónico (1,5 ml, 22,6 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos. Después de 15 min a temperatura ambiente, la reacción se calentó a 40 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción enfriada se vertió en agua fría y se agitó durante 10 minutos. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua fría (2 x 15 ml), heptano (2 x 15 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título (1,47 g, 77% de rendimiento). δ_H (400 MHz, Cloroformo-d) 10,19 (s, 1H), 6,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,02 – 4,79 (m, 1H), 4,44 – 4,31 (m, 1H), 3,33 (dd, J = 16,7, 5,4 Hz, 1H), 2,91 – 2,69 (m, 3H), 2,26 – 2,08 (m, 2H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,72 – 1,59 (m, 1H), 1,61 – 1,48 (m, 1H).

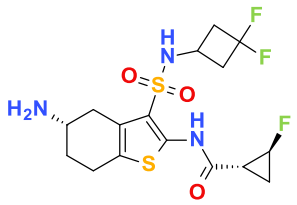
Intermediario 475



(1R,2S)-N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[(2,2,2-trifluoroacetil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2-fluoro-ciclopropanocarboxamida

A una solución agitada de (3,3-difluorociclobutil)cloruro de amonio (182 mg, 1,27 mmol) y trietilamina (0,35 ml, 2,54 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se añadió en porciones intermediario 474 (380 mg, 0,847 mmol) y la solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (20 ml), solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml) y salmuera (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se evaporaron a sequedad para suministrar el material bruto. Este se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-100% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (390 mg, 89% de rendimiento). δ_H (400 MHz, Metanol-d4) 5,02 - 4,77 (m, 1H), 4,58 (br s, 1H), 4,27 - 4,14 (m, 1H), 3,76 - 3,63 (m, 1H), 3,22 (dd, J = 17,0, 5,7 Hz, 1H), 2,92 - 2,81 (m, 3H), 2,78 - 2,57 (m, 2H), 2,57 - 2,33 (m, 3H), 2,17 - 2,06 (m, 1H), 1,97 - 1,82 (m, 1H), 1,68 - 1,51 (m, 1H), 1,46 - 1,35 (m, 1H). Comentario: 2H intercambiado con solvente. LCMS $[M+H]^+$ 520, RT 1,95 minutos (Método 12).

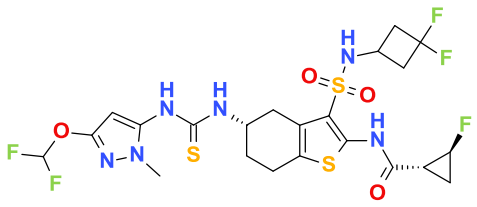
Intermediario 476



(1R,2S)-N-[(5S)-5-amino-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2-fluoro-ciclopropanocarboxamida

Una solución de dicarbonato de potasio (380 mg, 2,75 mmol) en agua (2,9 ml) se añadió a una solución agitada del Intermediario 475 (380 mg, 0,732 mmol) en metanol (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 40 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se diluyó con agua (15 ml) y se neutralizó a pH ~10 con HCl 1 N luego se extrajo con 10% de metanol en DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (290 mg, 80% de rendimiento; 87% de pureza). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 4,98 – 4,76 (m, 1H), 3,64 – 3,55 (m, 1H), 3,12 – 3,04 (m, 1H), 3,04 – 2,95 (m, 1H), 2,79 – 2,51 (m, 4H), 2,48 – 2,40 (m, 3H), 2,35 – 2,27 (m, 1H), 1,95 – 1,86 (m, 1H), 1,59 – 1,44(m, 2H), 1,28 – 1,16 (m, 1H). Comentario: 4H intercambiado con solvente. LCMS $[M+H]^+$ 424, RT 0,58 minutos (Método 14).

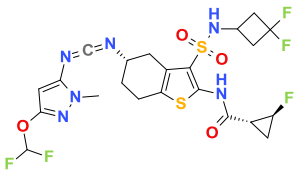
Intermediario 477



(1R,2S)-N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2-fluoro-ciclopropanocarboxamida

Una solución del Intermediario 644 (70 mg, 0,324 mmol) en DCM seco (10 ml) se añadió a una solución agitada del Intermediario 476 (145 mg, 0,291 mmol) en DCM seco (10 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó reposar durante el fin de semana, se evaporó a sequedad para suministrar el material bruto. esto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-100% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (145 mg, 76% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 10,45 (br s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,32 (br s, J = 13,9 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 73,5 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,07 – 4,85 (m, 1H), 4,65 – 4,45 (m, 1H), 3,71 – 3,60 (m,1H), 3,54 (s, 3H), 3,18 – 3,08 (m, 1H), 2,84 – 2,63 (m, 5H), 2,63 – 2,55 (m, 1H), 2,48 – 2,38 (m, 2H), 2,10 – 2,01 (m, 1H), 1,88 – 1,73 (m, 1H), 1,66 – 1,53 (m, 1H), 1,35 – 1,25 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 629, RT 1,96 minutos (Método 12).

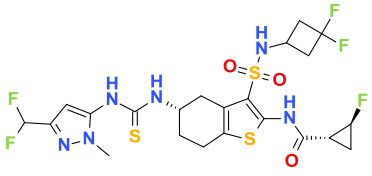
Intermediario 478



(1R,2S)-N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]iminometilenamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2-fluoro-ciclopropanocarboxamida

Cloruro de metansulfonilo (17 µL, 0,220 mmol) se añadió a una solución agitada del Intermediario 477 (125 mg, 0,199 mmol) y trietilamina (85 µL, 0,607 mmol) en DCM seco (2 ml) a ~5 °C (baño de hielo) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción también se trató con cloruro de metansulfonilo (3 µL) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (118 mg, cuantitativo). LCMS [M+H]+ 595, RT 2,04 minutos (Método 12).

Intermediario 479

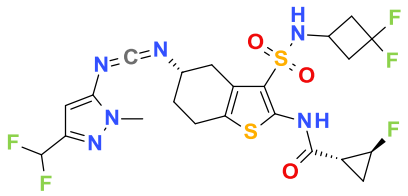


(1R,2S)-N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-

il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2-fluoro-ciclopropanocarboxamida

Una solución del Intermediario 568 (83 mg, 0,324 mmol) en DCM (3 ml) se añadió a una solución agitada del Intermediario 476 (85%, 145 mg, 0,291 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se evaporó a sequedad para suministrar un residuo que se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-100% de EtOAc en heptano para proporcionar una mezcla del producto y imidazol. La mezcla se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml). La solución bifásica se agitó durante 10 min. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-100% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (149 mg, 79% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 10,46 (br s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,32 (br s, J = 17,7 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,07 – 4,82 (m, 1H), 4,66 – 4,43 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,66 – 3,60 (m, 1H), 3,20 – 3,06 (m, 1H), 2,84 – 2,64 (m, 5H), 2,62 – 2,56 (m, 1H), 2,49 – 2,37 (m, 2H), 2,11 – 2,01 (m, 1H), 1,88 – 1,73 (m, 1H), 1,66 – 1,52 (m, 1H), 1,36 – 1,23 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 613, RT 1,95 minutos (Método 12).

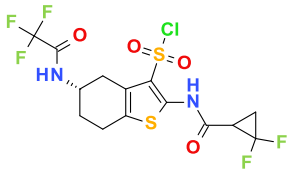
Intermediario 480



(1R,2S)-N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]iminometilenamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2-fluoro-ciclopropanocarboxamida

Cloruro de metansulfonilo (20 µL, 0,258 mmol) se añadió a una solución agitada del Intermediario 479 (95%, 149 mg, 0,231 mmol) y trietilamina (98 µL, 0,705 mmol) en DCM seco (2 ml) a ~5 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 86% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 579, RT 2,03 minutos (Método 12).

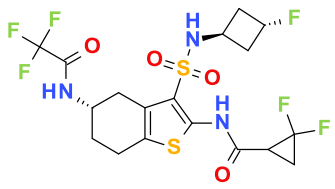
Intermediario 481



Cloruro de (5S)-2-[(2,2-difluorociclopropanocarbonil)amino]-5-[(2,2,2-trifluoroacetil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-sulfonilo

A una suspensión parcial del intermediario 539 (1,98 g, 5,38 mmol) en acetonitrilo (25 ml) a -5 °C, se añadió gota a gota una solución de ácido sulfoclorhídico (1,8 ml, 27,1 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Después de 10 minutos, el enfriamiento externo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se enfrió a 0,5 °C y una segunda porción del ácido sulfoclorhídico (1 ml) se añadió gota a gota y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una mezcla de agua fría (200 ml) y EtOAc (100 ml) durante 2 minutos. La capa orgánica se separó y se mantuvo fría. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las capas orgánicas frías se combinaron y se lavaron con una mezcla 1:1 de agua y salmuera (100 ml), seguido por salmuera (50 ml), luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-50% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (1,75 g, 66% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 465/467, RT 3,66 minutos (Método 10).

Intermediario 482

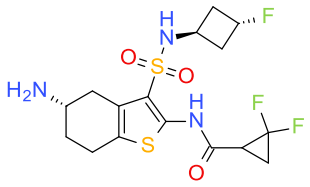


2,2-difluoro-N-[(5S)-3-{[(trans)-3-fluorociclobutil]sulfamoil}-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-

4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropano-1-carboxamida

A una solución agitada de clorhidrato de (trans)-3-fluorociclobutan-1-amina (274 mg, 2,18 mmol) y trietilamina (0,61 ml, 4,37 mmol) en DCM anhidro (15 ml) se añadió en porciones de intermediario 481 (680 mg, 1,46 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con agua (20 ml), solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-100% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (700 mg, 93% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 520, RT 1,92 minutos (Método 12).

Intermediario 483

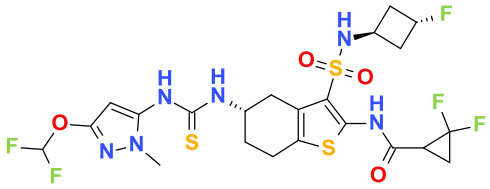


N-[(5S)-5-amino-3-{[(trans)-3-fluorociclobutil]sulfamoil}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida

Una solución de dicarbonato de potasio (745 mg, 5,39 mmol) en agua (4 ml) se añadió a una solución agitada del Intermediario 482 (700 mg, 1,35 mmol) en metanol (30 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 40 °C durante

19 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se diluyó con agua (15 ml), se neutralizó a pH ~10 con HCl 1 N y se extrajo con 10% de metanol en DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (520 mg, 84% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 424, RT 1,5 minutos (Método 12).

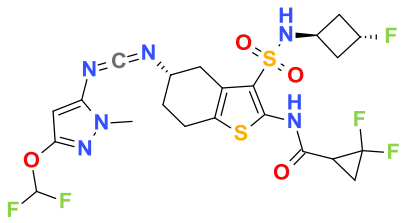
Intermediario 484



N-[(5S)-5-({[3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il]carbamotioil}amino)-3-{[(trans)-3-fluorociclobutil]sulfamoil}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida

Una solución del Intermediario 644 (126 mg, 0,614 mmol) en DCM (5 ml) se añadió a una solución agitada del Intermediario 483 (90%, 260 mg, 0,553 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-100% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (380 mg, 98% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 629, RT 1,95 minutos (Método 12).

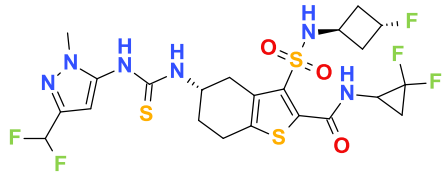
Intermediario 485



N-[(5S)-5-[({[3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il]imino}metilidene)amino]-3-{[(trans)-3-fluorociclobutil]sulfamoil}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida

Cloruro de metansulfonilo (47 µL, 0,601 mmol) se añadió a una solución agitada del Intermediario 484 (90%, 380 mg, 0,544 mmol) y trietilamina (231 µL, 1,66 mmol) en DCM (15 ml) a ~5 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título (423 mg, 92% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 595, RT 2,01 minutos (Método 12).

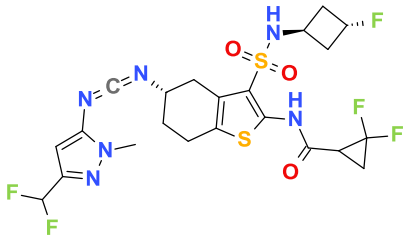
Intermediario 486



3-[(5S)-2-[(2,2-difluorociclopropil)amino]-3-{[(trans)-3-fluorociclobutil]sulfamoil}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-5-il]-1-[3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]tiourea

Una solución del Intermediario 568 (158 mg, 0,615 mmol) en DCM (3 ml) se añadió a una solución agitada del Intermediario 483 (90%, 260 mg, 0,553 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-100% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (380 mg, cuantitativo). LCMS $[M+H]^+$ 613, RT 1,93 minutos (Método 12)

Intermediario 487

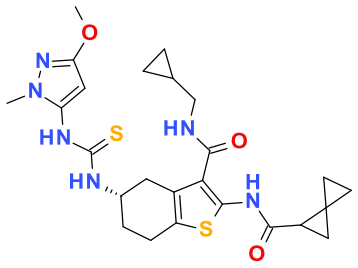


N-[(5S)-5-[({[3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]imino}metilidene)amino]-3-{[(trans)-3-fluorociclobutil]sulfamoil}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida

Cloruro de metansulfonilo (48 µL, 0,617 mmol) se añadió a una solución agitada del Intermediario 486 (380 mg, 0,558 mmol) y trietilamina (237 µL, 1,70 mmol) en DCM (15 ml) a ~5 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se evaporó a sequedad

para proporcionar el compuesto del título (322 mg, cuantitativo). LCMS $[M+H]^+$ 579, RT 2,00 minutos (Método 12).

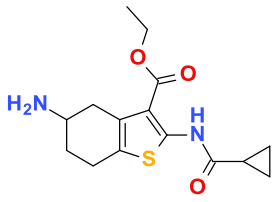
Intermediario 488



(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)carbamotioilamino]-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del Intermediario 295 (220 mg, 0,61 mmol) en DCM anhidro (3 ml) se añadió una solución del Intermediario 525 (218 mg, 0,92 mmol) en DCM (3 ml) gota a gota bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml), solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml), agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano para suministrar el compuesto del título (270 mg, 77% de rendimiento).LCMS $[M+H]^+$ 529, RT 1,89 minutos (Método 12)

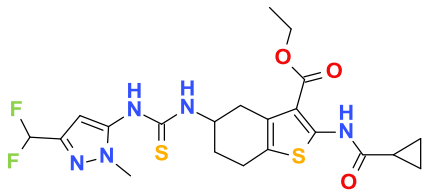
Intermediario 489



5-amino-2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Se añadió gota a gota ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 ml, 0,135 mol) a una solución agitada del Intermediario 25 (3,30 g, 8,08 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en DCM (100 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 x 25 ml), seguido por salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título (2,50 g, 97% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 309, RT 1,55 minutos (Método 12).

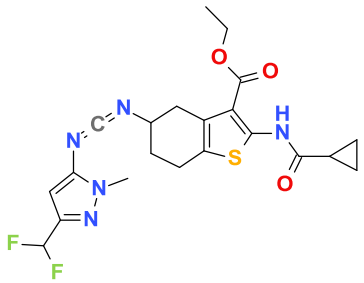
Intermediario 490



2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una solución agitada del Intermediario 489 (2,58 g, 8,11 mmol) en DCM anhidro (2 ml) se añadió gota a gota la solución del intermediario 254 (1,68 g, 8,89 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. Una segunda porción del intermediario 254 (0,5 g, 2,64 mmol) se añadió y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-100% de acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto del título (2,95 g, 68% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Cloroformo-d) 11,43 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,60 (t, J = 55,0 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,17 (br s, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,45 – 4,29 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,29 (dd, J = 17,0, 5,0 Hz, 1H), 2,91 – 2,79 (m, 1H), 2,79 – 2,62 (m, 2H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 2,03 – 1,92 (m, 1H), 1,73 – 1,65 (m, 1H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,18 – 1,13 (m, 2H), 1,01 – 0,94 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 498, RT 1,9 minutos (Método 12).

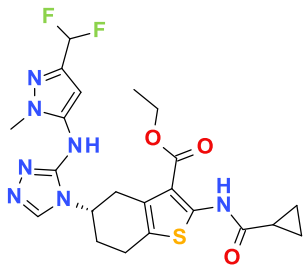
Intermediario 491



2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]iminometilenamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Cloruro de metansulfonilo (0,47 ml, 6,01 mmol) se añadió a una suspensión agitada de intermediario 490 (2,60 g, 5,23 mmol) y trietilamina (2,2 ml, 15,7 mmol) en DCM seco (50 ml) a ~5 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con agua (50 ml), solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título (2,40 g, 95% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 464, RT 2,15 minutos (Método 12).

Intermediario 492



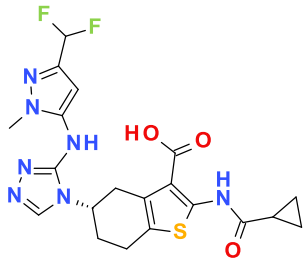
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Hidrazida fórmica (0,90 g, 14,9 mmol) se añadió a una solución agitada del Intermediario 491 (2,40 g, 4,97 mmol) en etanol (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió solución acuosa de dicarbonato de sodio 2 M (10 ml, 19,9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido inorgánico se extrajo por filtración. El filtrado se concentró a sequedad, se diluyó con agua (50 ml), se neutralizó a pH 7, y se extrajo con

metanol 10% en DCM (2 x 50 ml), seguido por (1:1) IPA:$CHCL_3$ (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron a sequedad para suministrar el material bruto. El material bruto se disolvió en DCM (20 ml) y se trituró con dietil éter (100 ml) para suministrar el precipitado filtrado y se lavó con TBME (2 x 10 ml) para suministrar el material bruto. El material bruto se purificó dos veces por cromatografía en columna, eluyendo con metanol 0-20% en DCM para suministrar la mezcla racémica (1,70 g, 68% de rendimiento). Esto se purificó por SFC quiral para suministrar el compuesto del título (850 mg, 49%). LCMS $[M+H]^+$ 506, RT 1,82 minutos (Método 12). LC* quiral RT 10,54 minutos (Peak 1).

* El análisis quiral se llevó a cabo usando una columna CHIRALPAK IG 4,6 x 250 mm, 5 µm, 2,4 ml/min, 200 Bar, eluyendo con un gradiente de 60/40 CO_2/MEOH + Isopropilamina 0,5%, usando un tiempo de corrida de 30 minutos en SFC Berger.

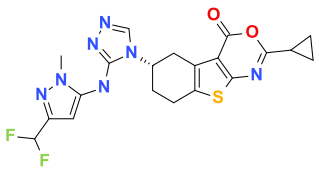
Intermediario 493



Ácido (5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

Se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (6,7 ml, 6,73 mmol) a una solución agitada del Intermediario 492 (850 mg, 1,68 mmol) en THF (7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se acidificó a pH ~5 usando solución acuosa de HCl 1 M para suministrar precipitado blanco. Esto se filtró, se lavó con agua (2 ml), y se secó en una estufa de vació para proporcionar el compuesto del título (590 mg, 73% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 12,54 (br s, 1H), 12,06 (s, 1H), 8,60 – 8,05 (m, 1H), 7,05 – 6,56 (m, 1H), 6,50 – 6,10 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,77 – 3,58 (m, 5H), 2,91 – 2,76 (m, 3H), 2,33 – 2,05 (m, 2H), 1,89 – 1,79(m, 1H), 0,95 – 0,81 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 478, RT 1,65 minutos (Método 12).

Intermediario 494

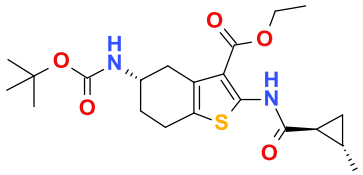


(6S)-2-ciclopropil-6-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-5,6,7,8-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d][1,3]oxazin-4-ona

Clorhidrato de 3-(etiliminometilenamino)-N,N-dimetil-propan-1-amina (270 mg, 1,41 mmol) se añadió a una suspensión agitada de intermediario 493 (560 mg, 1,17 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana y luego se trató con clorhidrato de 3-(etiliminometilenamino)-N,N-dimetil-

propan-1-amina (50 mg, 0,261 mmol) y se calentó a 50 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad, se disolvió en metanol 10% en DCM (50 ml) y se lavó con agua (20 ml) seguido por salmuera (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se evaporaron a sequedad y se purificaron por cromatografía en columna, eluyendo con 0-100% de acetato de etilo en heptano seguido por 60% metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (289 mg, 54% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 460, RT 1,75 minutos (Método 12)

Intermediario 495

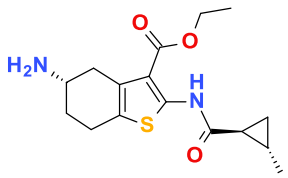


(5S)-5-(ter-butoxicarbonilamino)-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una mezcla del Intermediario 567 (3,00 g, 7,96 mmol), ácido (1S,2S)-2-metilciclopropanocarboxílico (0,80 g, 7,96 mmol) y piridina (2,6 ml, 31,8 mmol) en diclorometano anhidro (60 ml) a 0 °C se introdujo 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido (solución 50% en acetato de etilo, 9,5 ml, 15,9 mmol, gota a gota). Después de 16 horas a temperatura ambiente, se introdujo agua (20 ml) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml). Los

extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se adsorbió en sílice al vacío y el material cargado en seco se purificó por cromatografía en columna flash (7-60% gradiente de acetato de etilo en heptano) para suministrar el compuesto del título (2,24 g, 66% de rendimiento). $\square_H$ (500 MHz, d-Cloroformo) 11,40 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,34 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,16 (dd, J = 17,1, 5,2 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,60 (dd, J = 17,2, 7,1 Hz, 1H), 2,02 (ddd, J = 9,5, 7,1, 4,4 Hz, 1H), 1,87 – 1,74 (m, 1H), 1,54 – 1,49 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,41 – 1,35 (m, 4H), 1,32 (dt,J = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 1,15 (d,J = 6,0 Hz, 3H), 0,76 (ddd, J = 7,8, 6,6, 4,1 Hz, 1H); LCMS $[M-H]^-$ 421, RT 2,19 minutos (Método 12)

Intermediario 496

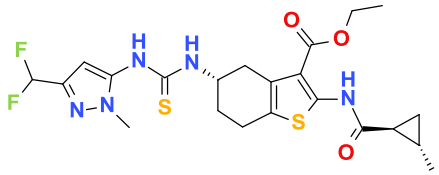


(5S)-5-amino-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una solución del intermediario 495 (2,21 g, 5,23 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se introdujo ácido trifluoroacético (5,00 ml, 7,75 mmol, gota a gota). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción al vacío, el residuo se redisolvió en diclorometano (100 ml) y se introdujo agua

(20 ml). La fase acuosa se ajustó a pH 8 mediante la adición 2 M solución acuosa de carbonato de sodio y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional (100 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío para suministrar el compuesto del título (1,93 g, cuantitativo). $\square_H$ (500 MHz, d-Cloroformo) 11,37 (s, 1H), 4,40 – 4,25 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,39 - 3,28 (m, 2H), 2,83 – 2,69 (m, 2H), 2,65 (dd, J = 16,7, 8,5 Hz, 1H), 2,17 – 2,10 (m, 1H), 1,89 – 1,76 (m, 1H), 1,55 – 1,46 (m, 1H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,38 - 1,35 (m, 1H), 1,34 - 1,31 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,79 – 0,75 (m, 1H); LCMS $[M+H]^+$ 323, RT 1,55 minutos (Método 12).

Intermediario 497

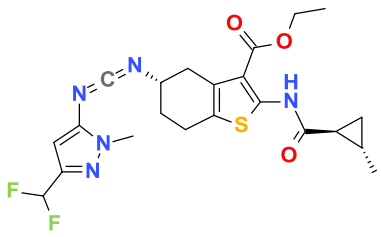


(5S)-5-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Una mezcla del intermediario 496 (1,93 g, <5,23 mmol) e intermediario 568 (1,54 g, 5,98 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (15 ml) a temperatura ambiente. Después de 60 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con solución acuosa saturada

de cloruro de amonio (20 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash (0-100% gradiente de acetato de etilo en heptano) para suministrar el compuesto del título (2,47 g, 81% de rendimiento). δ_H (500 MHz, d-Cloroformo) 11,36 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,58 (t, J = 55,0 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,34 (qq, J = 10,8, 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,29 – 3,20 (m, 1H), 2,79 (dt, J = 16,5, 6,3 Hz, 1H), 2,67 (ddt, J = 23,2, 12,4, 6,4 Hz, 2H), 2,14 – 2,06 (m, 1H), 1,99 (dt, J = 13,2, 7,0 Hz, 1H), 1,53 – 1,43 (m, 1H), 1,41 – 1,34 (m, 4H), 1,29 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 1,16 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,79 (ddd, J = 7,8, 6,7, 4,2 Hz, 1H); LCMS $[M+H]^+$ 512, RT 2,07 minutos (Método 12).

Intermediario 498

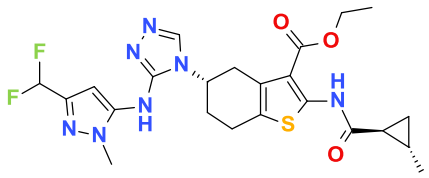


(5S)-5-[({[3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]imino}metilidene)amino]-2-[(1S,2S)-2-metilciclopropanoamido]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una solución del intermediario 497 (2,47 g, 4,83 mmol) en diclorometano (50 ml) a +5 °C se introdujo trietilamina (4,03 ml, 28,97 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo

(0,995 g, 8,69 mmol, gota a gota). Después de calentar a temperatura ambiente, la reacción se mantuvo a esta temperatura durante 1 h luego se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 x 20 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio, se filtró a través de un lecho poco profundo de kieselguhr y la torta de filtración se lavó con diclorometano (20 ml). El filtrado se concentró al vacío para suministrar el compuesto del título (2,762 g, cuantitativo). LCMS $[M+H]^+$ 478, RT 2,19 min (Método 12).

Intermediario 499

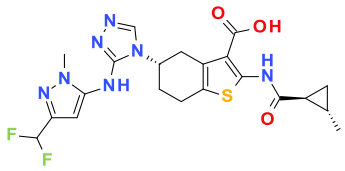


(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Una solución de hidrazida fórmica (0,872 g, 14,51 mmol) en etanol (80 ml) se introdujo al Intermediario 498 (2,31 g, 4,84 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 h, se introdujo carbonato de sodio (16,50 ml de una solución acuosa 1 M, 16,50 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, se lavó con etanol (50 ml). Después de concentrar el filtrado al vacío, el residuo se suspendió en diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50

ml) y cloroformo-isopropanol (1:1, 50 ml), luego todos los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash (25-100% gradiente de acetato de etilo en heptano) para suministrar el compuesto del título (1,695 g, 64% de rendimiento). δ_H (500 MHz, d-Cloroformo) 11,40 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,57 (t, J = 55,4 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,35 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,44 (dd, J = 17,2, 5,1 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 17,3, 7,5 Hz, 1H), 2,90 - 2,80 (m, 1H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,21 - 2,13 (m, 1H), 1,58 - 1,47 (m, 1H), 1,42 - 1,29 (m, 5H), 1,16 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,79 (ddd, J = 7,7, 6,7, 4,1 Hz, 1H); LCMS $[M+H]^+$ 520, RT 1,90 minutos (Método 12)

Intermediario 500

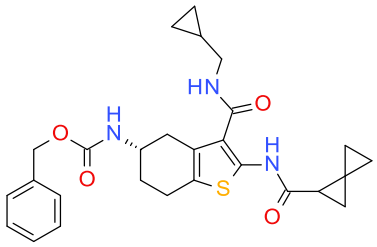


Ácido (5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

A una solución del intermediario 499 (1,680 g, 3,23 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol (1:1, 20 ml) a temperatura ambiente se introdujo hidrato de hidróxido de litio (0,298 g, 7,09 mmol se disolvió en 10 ml agua). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 18 horas.

Después de diluir con agua (20 ml) la mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar los solventes orgánicos y se añadió agua (10 ml) a la solución acuosa residual. Después de la acidificación de la solución acuosa con solución acuosa saturada de hidrógeno sulfato de potasio, la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron a través de un lecho poco profundo de kieselguhr y el filtrado se concentró al vacío para suministrar el compuesto del título (1,009 g, 1,95 mmol, 60% de rendimiento) como un sólido incoloro. LCMS $[M+H]^+$ 492, RT 1,73 minutos (Método 12).

Intermediario 501

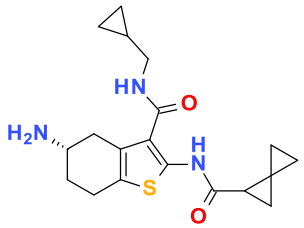


N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamato de bencilo

A una mezcla del Intermediario 293 (1,2 g, 2,80 mmol), ácido espiro[2,2]pentano-2-carboxílico (314 mg, 2,80 mmol) y piridina (1,1 ml, 14 mmol) en DCM anhidro (55,967 ml) se enfrió a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió T3P (50%, 3,3 ml, 5,60 mmol) gota a gota. La solución resultante se le permitió llegar lentamente temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (20

ml), la mezcla se agitó durante 5 minutos luego las capas se separaron y la fase acuosa también se extrajo con DCM (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NH_4Cl (15 ml), seguido por salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano para suministrar el compuesto del título (1,06 g, 77% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 10,98 (s, 1H), 7,60 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 4H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,77 – 3,64 (m, 1H), 3,18 – 3,05 (m, 2H), 2,93 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,78 – 2,64 (m, 2H), 2,58 – 2,53 (m, 1H), 2,20 (dd, J = 7,5, 4,2 Hz, 1H), 1,94 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,78 – 1,65 (m, 1H), 1,41 (dd, J = 7,5, 3,7 Hz, 1H), 1,36 (t, J = 3,8 Hz, 1H), 1,06 – 0,97 (m, 1H), 0,99 – 0,74 (m, 4H), 0,40 (q, J = 4,7, 3,9 Hz, 2H), 0,21 (q, J = 4,9 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 494, RT 2,08 minutos (Método 12).

Intermediario 502

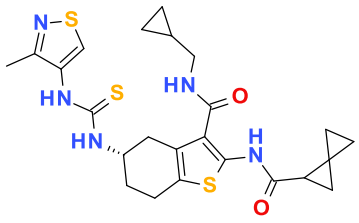


(5S)-5-amino-N-(ciclopropilmetil)-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del intermediario 501 (950 mg, 1,92 mmol) en etanol (38 ml)/acetato de etilo (19 ml) se añadió paladio

(5,0%, 410 mg, 0,19 mmol) y la suspensión resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró en un lecho de celite, se lavó con etanol y acetato de etilo, luego se concentró a sequedad para suministrar el compuesto del título (644 mg, 77% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 360, RT 2,04 minutos (Método 29).

Intermediario 503

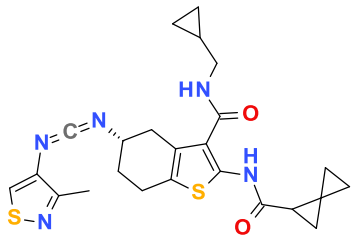


(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(3-metilisotiazol-4-il)carbamotioilamino]-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del intermediario 502 (150 mg, 0,42 mmol) en DCM (6 ml) se añadió gota a gota una solución del Intermediario 406 (68 mg, 0,44 mmol) en DCM (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna flash con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano para suministrar el compuesto del título (220 mg, 90% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,03 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,63 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,20 – 3,06 (m, 3H), 2,74 (s, 2H), 2,70 – 2,61 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (dd, J = 7,5, 4,3 Hz, 1H), 2,06 – 1,97 (m, 1H), 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,42 (dd, J = 7,5, 3,7 Hz, 1H), 1,37

(t, J = 3,9 Hz, 1H), 1,06 – 0,98 (m, 1H), 0,98 – 0,91 (m, 2H), 0,91 – 0,84 (m, 1H), 0,83 – 0,74 (m, 1H), 0,45 – 0,40 (m, 2H), 0,23 (q, J = 4,8 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 516, RT 3,06 minutos (Método 29).

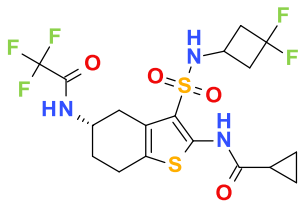
Intermediario 504



(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(3-metilisotiazol-4-il)iminometilenamino]-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una mezcla del Intermediario 503 (220 mg, 0,43 mmol) y trietilamina (0,18 ml, 1,28 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C, se añadió cloruro de metansulfonilo (36 µL, 0,47 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 horas, luego se añadieron más trietilamina (0,18 ml, 1,28 mmoL) seguido por cloruro de metansulfonilo (36 µL, 0,47 mmoL) y la agitación continuó durante 45 minutos adicionales. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró para suministrar el compuesto del título (185 mg, 74% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 482, RT 3,35 minutos (Método 29).

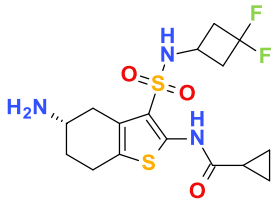
Intermediario 505



N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[(2,2,2-trifluoroacetil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una mezcla de (3,3-difluorociclobutil)cloruro de amonio (50 mg, 0,35 mmol) y trietilamina (0,097 ml, 0,7 mmol) en DCM (2 ml) se añadió el intermediario 462 (100 mg, 0,23 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se dividió entre acetato de etilo (10 ml) y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml), salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano para suministrar el compuesto del título (91 mg, 78% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 502, RT 1,91 minutos (Método 12).

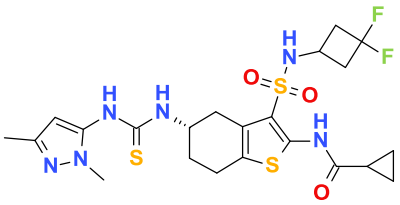
Intermediario 506



N-[(5S)-5-amino-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una suspensión del Intermediario 505 (90 mg, 0,18 mmol) en metanol (7,5 ml) y agua (1,5 ml) se añadió carbonato de potasio (74 mg, 0,54 mmoL) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 20 horas. Se añadió carbonato de potasio adicional (74 mg, 0,54 mmoL) y la agitación continuó a 40 °C durante un total de 48 horas. El solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se dividió entre acetato de etilo (10 ml) y salmuera (5 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad para suministrar el compuesto del título (83 mg, cuantitativo). LCMS $[M+H]^+$ 406, RT 1,59 minutos (Método 12)

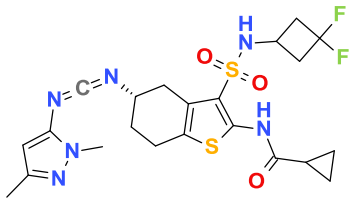
Intermediario 507



N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una solución del intermediario 506 (83 mg, 0,21 mmol) en DCM (3 ml) una solución de 5-isotiocianato-1,3-dimetil-pirazol (33 mg, 0,22 mmol) en DCM (2 ml) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna flash con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano para suministrar el compuesto del título (95 mg, 83% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 10,35 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,65 – 4,47 (m, 1H), 3,68 – 3,57 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,11 (dd, J = 16,6, 4,7 Hz, 1H), 2,85 – 2,66 (m, 4H), 2,57 (dd, J = 16,7, 8,1 Hz, 1H), 2,47 – 2,38 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,06 – 2,00 (m, 1H), 1,97 – 1,90 (m, 1H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 0,97 – 0,84 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 559, RT 1,84 minutos (Método 12).

Intermediario 508

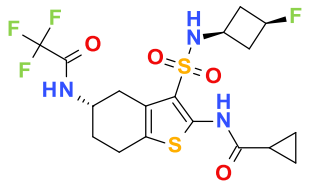


N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)iminometilenamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una mezcla del Intermediario 507 (90 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (0,07 ml, 0,48 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C, se añadió cloruro de metansulfonilo (14 µL, 0,18 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, luego se añadieron más

cloruro de metansulfonilo (14 µL, 0,18 mmol) seguido por trietilamina (0,067 ml, 0,48 mmol) (3 veces a intervalos de 30 minutos) y la reacción se agitó durante un total de 3,5 horas. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró para suministrar el compuesto del título (100 mg, 79% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 525, RT 1,91 minutos (Método 12).

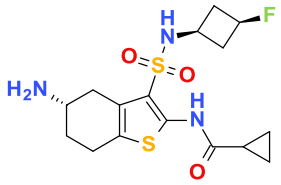
Intermediario 509



N-[(5S)-3-{[(cis)-3-fluorociclobutil]sulfamoil}-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una mezcla de cis-cloruro de (3-fluorociclobutil)amonio (52 mg, 0,42 mmol) y trietilamina (0,12 ml, 0,84 mmol) en DCM (2,8 ml) intermediario 462 (120 mg, 0,28 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano para suministrar el compuesto del título (110 mg, 82% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 484, RT 1,89 minutos (Método 12).

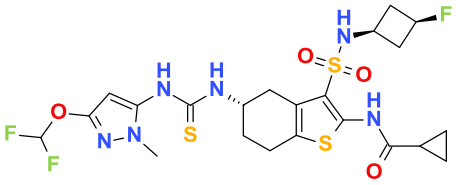
Intermediario 510



N-[(5S)-5-amino-3-{[(cis)-3-fluorociclobutil]sulfamoil}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una suspensión del Intermediario 509 (110 mg, 0,23 mmol) en una mezcla de metanol (9,5 ml) y agua (1,9 ml) se añadió dicarbonato de potasio (189 mg, 1,37 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 15 horas. El solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se dividió entre acetato de etilo (10 ml) y salmuera (5 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad para suministrar el compuesto del título (100 mg, cuantitativo). LCMS $[M+H]^+$ 388, RT 1,52 minutos (Método 12)

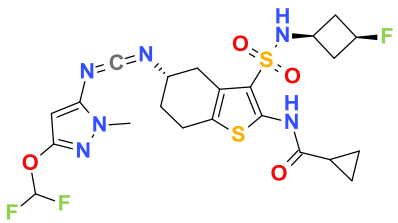
ntermediario 511



N-[(5S)-5-({[3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il]carbamotioil}amino)-3-{[(cis)-3-fluorociclobutil]sulfamoil}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una solución del intermediario 510 (100 mg, 0,26 mmol) en DCM (6 ml) se añadió gota a gota una solución del Intermediario 644 (56 mg, 0,271 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas luego se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna flash (un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano) para suministrar el compuesto del título (130 mg, 83% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 10,39 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,37 – 8,07 (m, 2H), 7,21 (t, J = 73,5 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,71 (dp, J = 56,4, 6,8 Hz, 1H), 4,62 – 4,50 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,25 – 3,18 (m, 1H), 3,18 – 3,10 (m, 1H), 2,77 – 2,70 (m, 2H), 2,62 – 2,56 (m, 1H), 2,47 – 2,38 (m, 2H), 2,09 – 1,88 (m, 4H), 1,87 – 1,74 (m, 1H), 0,97 – 0,87 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 593, RT 1,89 minutos (Método 12).

Intermediario 512

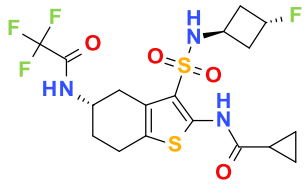


N-[(5S)-5-[({[3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il]imino}metilidene)amino]-3-{[(cis)-3-fluorociclobutil]sulfamoil}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una mezcla del Intermediario 511 (130 mg, 0,22 mmol) y trietilamina (0,09 ml, 0,66 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C, se añadió cloruro de metansulfonilo (19 µL, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se

añadieron trietilamina (0,09 ml, 0,66 mmoL) seguido por cloruro de metansulfonilo (19 µL, 0,24 mmoL) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró para suministrar el compuesto del título (140 mg, 89% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 559, RT 1,97 minutos (Método 12)

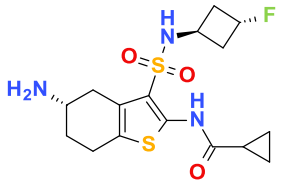
Intermediario 513



N-[(5S)-3-{[(trans)-3-fluorociclobutil]sulfamoil}-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una mezcla de cloruro de trans-(3-fluorociclobutil)amonio (52 mg, 0,42 mmol) y trietilamina (0,12 ml, 0,84 mmol) en DCM (2,8 ml), intermediario 462 (120 mg, 0,28 mmol) se añadió y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash (un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano) para suministrar el compuesto del título (113 mg, 84% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 484, RT 1,89 minutos (Método 12).

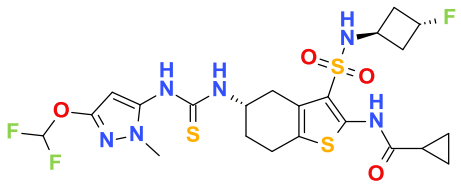
Intermediario 514



N-[(5S)-5-amino-3-{[(trans)-3-fluorociclobutil]sulfamoil}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una suspensión del Intermediario 513 (110 mg, 0,228 mmol) en una mezcla de metanol (9,5 ml) y agua (1,9 ml), se añadió dicarbonato de potasio (189 mg, 1,37 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 15 horas. El solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se dividió entre acetato de etilo (10 ml) y salmuera (5 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad para suministrar el compuesto del título (115 mg, cuantitativo). LCMS $[M+H]^+$ 388, RT 1,54 minutos (Método 12).

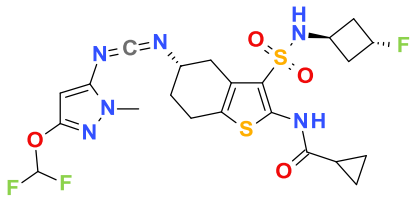
Intermediario 515



N-[(5S)-5-({[3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il]carbamotioil}amino)-3-{[(trans)-3-fluorociclobutil]sulfamoil}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una suspensión del Intermediario 514 (115 mg, 0,30 mmol) en DCM (6 ml) se añadió gota a gota una solución del Intermediario 644 (64 mg, 0,31 mmol) en DCM (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadieron THF (3 ml) seguido por trietilamina (82 µL, 0,59 mmoL) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas, luego se concentró a sequedad. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna flash (un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano) para suministrar el compuesto del título (120 mg, 67% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 10,38 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,34 – 8,12 (m, 2H), 7,21 (t, J = 73,5 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,27 – 5,02 (m, 1H), 4,62 – 4,50 (m, 1H), 3,92 – 3,81 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,17 – 3,07 (m, 1H), 2,78 – 2,69 (m, 2H), 2,59 (dd, J = 16,6, 8,5 Hz, 1H), 2,40 – 2,10 (m, 4H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 1,96 – 1,89 (m, 1H), 1,88 – 1,77 (m, 1H), 0,97 – 0,85 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 593, RT 1,9 minutos (Método 12)

Intermediario 516

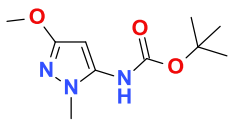


N-[(5S)-5-[({[3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il]imino}metilidene)amino]-3-{[(trans)-3-fluorociclobutil]sulfamoil}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una mezcla del Intermediario 515 (120 mg, 0,2 mmol) y trietilamina (0,08 ml, 0,61 mmol) en DCM (5 ml) a 0

°C, se añadió cloruro de metansulfonilo (17 µL, 0,22 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, luego se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró para suministrar el compuesto del título (88 mg, 70% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 559, RT 1,98 minutos (Método 12).

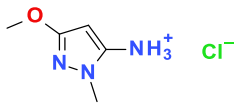
Intermediario 517



N-(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)carbamato de etilo

A una solución de ácido 5-metoxi-2-metil-pirazol-3-carboxílico (1,0 g, 6,40 mmol) en ter-butanol (50 ml) se introdujo diisopropiletilamina (1,14 ml, 6,53 mmol) y difenilfosforil azida (4,14 ml, 19,21 mmol). La reacción se calentó a 85 °C durante 5 horas. Después de concentrar al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna flash (0-100% de acetato de etilo gradiente en heptano) para suministrar el compuesto del título (1,05 g, 68% de rendimiento). δ_H (500 MHz, d_6-dmso) 9,28 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 1,45 (s, 9H); LCMS $[M+H]^+$ 228, RT 1,37 minutos (Método 18).

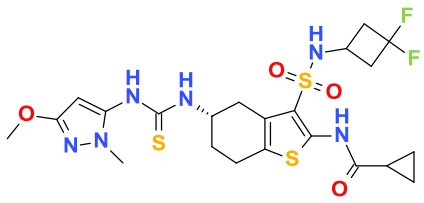
Intermediario 518



Cloruro de (5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)amonio

A una solución del intermediario 517 (1270 mg, 5,59 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (11 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (14 ml, 55,9 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió HCl 4 M en dioxano (3 ml, 12 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para suministrar el compuesto del título (930 mg, cuantitativo). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 5,14 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,48 (s, 3H). Nota: 3 protones intercambiables faltantes.

Intermediario 519

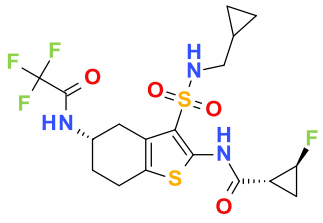


N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una solución de di(imidazol-1-il)metanotiona (90%, 64 mg, 0,32 mmol) y N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (0,11 ml, 0,64 mmol) en DCM (1,2 ml), se añadió en porciones el intermediario 518 (50 mg, 0,31 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas, luego se añadió gota a gota a una solución agitada del Intermediario 506 (83 mg, 0,21 mmol) en DCM anhidro (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se concentró a sequedad y el material bruto se purificó por cromatografía en columna flash (un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano) para

suministrar el compuesto del título (92 mg, 77% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 575, RT 1,91 minutos (Método 12).

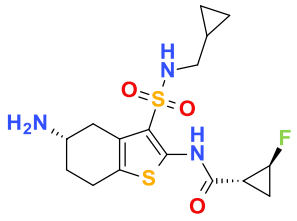
Intermediario 520



(1R,2S)-N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[(2,2,2-trifluoroacetil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2-fluoro-ciclopropanocarboxamida

A una mezcla de ciclopropilmetanamina (90 mg, 1,27 mmol) y trietilamina (350 µL, 2,51 mmol) en DCM (10 ml), intermediario 474 (380 mg, 0,85 mmol) se añadió en porciones. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción luego se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (20 ml), solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó a sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash (un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano) para suministrar el compuesto del título (377 mg, 92% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 484, RT 1,94 minutos (Método 12).

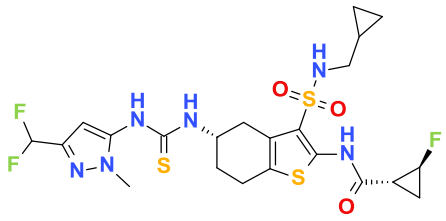
Intermediario 521



(1R,2S)-N-[(5S)-5-amino-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2-fluoro-ciclopropanocarboxamida

Una solución de dicarbonato de potasio (398 mg, 2,88 mmol) en agua (3 ml) se añadió a una solución agitada del Intermediario 520 (370 mg, 0,77 mmol) en metanol (20 ml). La mezcla se calentó a 40 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción luego se evaporó a sequedad, se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con metanol 10% en DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad para suministrar el compuesto del título (270 mg, 74% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 4,99 – 4,77 (m, 1H), 3,10 – 3,06 (m, 1H), 3,05 – 2,99 (m, 1H), 2,73 – 2,55 (m, 4H), 2,47 – 2,25 (m, 2H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,61 – 1,39 (m, 2H), 1,30 – 1,11 (m, 1H), 0,88 – 0,71 (m, 1H), 0,42 – 0,28 (m, 2H), 0,14 – -0,00 (m, 2H).

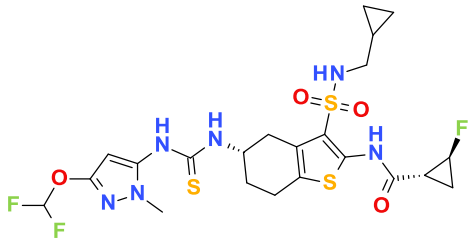
Intermediario 522



(1R,2S)-N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2-fluoro-ciclopropanocarboxamida

A una solución del intermediario 521 (90 mg, 0,23 mmol) en DCM (3 ml), se añadió el intermediario 568 (90 mg, 0,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el material bruto se purificó por cromatografía en columna flash (un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano) para suministrar el compuesto del título (132 mg, 94% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 577, RT 1,94 minutos (Método 12)

Intermediario 523

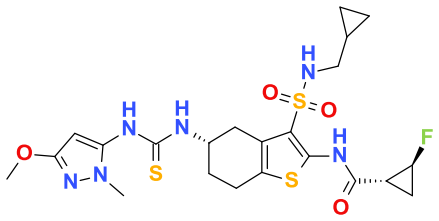


(1R,2S)-N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2-fluoro-ciclopropanocarboxamida

A una solución del intermediario 521 (90 mg, 0,23 mmol) en DCM (2 ml) se añadió gota a gota una solución del Intermediario 644 (71 mg, 0,35 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se concentró a sequedad y el material bruto se

purificó por cromatografía en columna flash (un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano) para suministrar el compuesto del título (137 mg, 93% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 593, RT 1,96 minutos (Método 12).

Intermediario 524

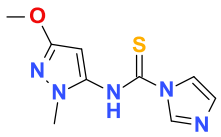


(1R,2S)-N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2-fluoro-ciclopropanocarboxamida

A una mezcla de di(imidazol-1-il)metanotiona (75 mg, 0,38 mmol) y N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (0,13 ml, 0,76 mmol) en DCM (3 ml), se añadió en porciones el intermediario 518 (60 mg, 0,36 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Esta solución luego se añadió gota a gota a una solución del intermediario 521 (90 mg, 0,23 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se dividió entre DCM (5 ml) y solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (5 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash (un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano) para

suministrar el compuesto del título (100 mg, 73% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 557, RT 1,88 minutos (Método 12).

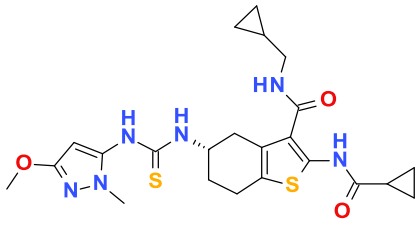
Intermediario 525



N-(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)imidazol-1-carbotioamide

A una mezcla de di(imidazol-1-il)metanotiona (90%, 890 mg, 4,49 mmol) y N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (1,6 ml, 8,98 mmol) en DCM (20 ml), cloruro de (5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)amonio (700 mg, 4,28 mmol) se añadió en porciones y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa (1015 mg, cuantitativo). LCMS $[M+H]^+$ 238, RT 1,69 minutos (Método 12).

Intermediario 526

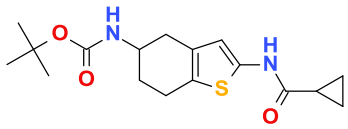


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del intermediario 117 (940 mg, 2,82 mmol) en DCM (10 ml) se añadió gota a gota una solución del

Intermediario 525 (1003 mg, 4,23 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml), solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (30 ml), agua (30 ml), salmuera (30 ml), y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente luego se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash (un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano) para suministrar el compuesto del título (1398 mg, 93% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 11,09 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,79 – 7,59 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,63 – 4,41 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,21 – 3,00 (m, 3H), 2,82 – 2,59 (m, 3H), 2,07 0,98 (m, 1H), 1,95 – 1,83 (m, 2H), 1,09 – 0,98 (m, 1H), 0,93 – 0,80 (m, 4H), 0,51 – 0,40 (m, 2H), 0,29 – 0,16 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 503, RT 1,80 minutos (Método 12).

Intermediario 527

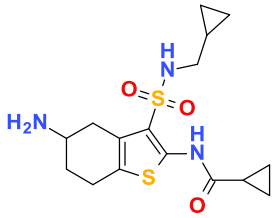


ter-butil N-[2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamato de

Una solución del Intermediario 26 (27,60 g, 72,54 mmol, 1,0 eq.) en N,N-dimetilacetamida (240 ml) se calentó a 170 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y la solución se diluyó con acetato de etilo (1 L). La fase orgánica se lavó con agua (500 ml) y salmuera (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro,

se filtró y el solvente se extrajo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (5% a 80%) para suministrar el compuesto del título (14,2 g, 58% de rendimiento). δ_H (250 MHz, Cloroformo-d) 8,30 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 2,85 (dd, J = 15,8, 5,0 Hz, 1H), 2,74 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,36 (dd, J = 15,9, 7,3 Hz, 1H), 2,09 – 1,95 (m, 1H), 1,88 – 1,73 (m, 1H), 1,59 – 1,49 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,16 – 1,02 (m, 2H), 0,89 – 0,79 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 337, RT 2,77 minutos (Método 12)

Intermediario 528

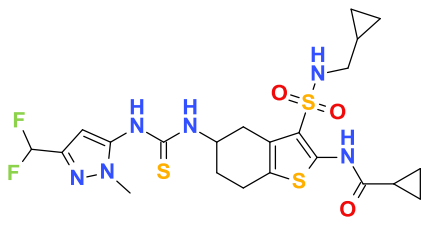


N-[5-amino-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una suspensión del Intermediario 527 (11,13 g, 33,08 mmol) en acetonitrilo (176 ml) a 7 °C, se añadió gota a gota ácido sulfoclorhídico (11 ml, 165,49 mmol) durante 10 minutos. Después de 20 minutos a temperatura ambiente la reacción se calentó a 70 °C durante 3 horas. Una vez a temperatura ambiente la mezcla se añadió a una mezcla enfriada externamente (2 °C) de 1-ciclopropilmetanamina (60 ml, 691,78 mmol) y trietilamina (25 ml, 176,89 mmol) en $CHCl_3$ durante 20 minutos (que no excede 9 °C). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 18 horas. Los productos volátiles luego se concentraron bajo

vacío. EtOAc (0,75 L) y solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (0,5 L) se añadieron seguido por agua (0,75 L). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 0,25 L). Las capas orgánicas luego se combinaron y se lavaron con una mezcla 1:1 de la solución saturada de Na_2CO_3 (2 x 0,5 L), agua (2 x 0,5 L) solución saturada de Na_2CO_3 (0,5 L). La capa orgánica se separó y los segundos lavados acuosos combinados se filtraron a través de lana. El filtrado acuoso se extrajo con EtOAc (2 x 0,25 L). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una mezcla de agua (300 ml) y salmuera (0,25 L), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El sólido bruto se adsorbió en sílice gel y se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con 0 un gradiente de 10% de NH3 7 M en metanol en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4,49 g, 32% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 3,04 – 2,95 (m, 2H), 2,74 – 2,64 (m, 3H), 2,64 – 2,54 (m, 1H), 2,33 – 2,23 (m, 1H), 1,90 – 1,81 (m, 2H), 1,54 – 1,43 (m, 1H), 0,93 – 0,82 (m, 4H), 0,84 – 0,70 (m, 1H), 0,39 – 0,30 (m, 2H), 0,11 – 0,03 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 370, RT 1,62 minutos (Método 10).

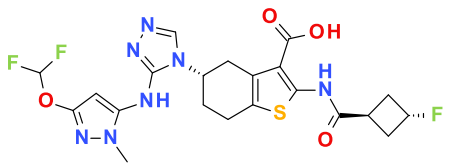
Intermediario 529



N-[3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una solución del intermediario 528 (85%, 950 mg, 2,19 mmol) en DCM (12 ml), se añadió una solución del Intermediario 254 (92%, 0,54 g, 2,62 mmol) en DCM (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente de 0 a 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (1127 mg, 85% de rendimiento). δ_H (250 MHz, Cloroformo-d) 10,48 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,69 (d, J = 55,0 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,22 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,86 – 4,62 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,33 (dd, J = 16,1, 5,3 Hz, 1H), 2,98 – 2,65 (m, 4H), 2,65 – 2,34 (m, 1H), 2,14 (s, 1H), 2,00 – 1,62 (m, 2H), 1,73 – 1,59 (m, 1H), 1,14 (p, J = 4,1, 3,5 Hz, 2H), 1,04 – 0,78 (m, 3H), 0,61 – 0,37 (m, 2H), 0,21 – -0,00 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 559, RT 1,92 minutos (Método 12).

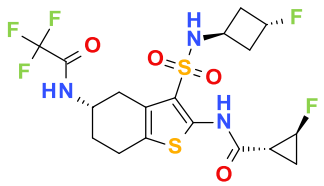
Intermediario 530



Ácido (5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

A una solución agitada del Intermediario 667 (1,20 g, 0,22 mmol) en THF (9 ml) a r.t. se añadió hidróxido de sodio 1 N en agua (4 ml). Después de 48 horas la mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) y agua (30 ml), las fases se separaron y las capas orgánicas se descartaron. La fase acuosa se re-extrajo con DCM (8 x 15 ml, que contiene 3 ml de IPA). La fase acuosa se acidificó con HCl 0,5 N (5 ml) que produce un precipitado beige que se filtró y se lavó con Et_2O (5 ml). La fase acuosa se extrajo con cloroformo que contiene (30 ml luego 2 x 15 ml, que contiene 3 ml de IPA) y los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fase) y se concentraron al vacío. Esto se combinó con el precipitado y además se purificó por medio de trituración con Et_2O (25 ml) para proporcionar el compuesto del título (430 mg, 42% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 13,28 (s, 1H), 12,04 (s, 1H), 11,72 - 10,93 (m, 0,5H), 8,75 (s, 0,5H), 8,49 - 8,11 (m, 1H), 7,47 - 6,99 (m, 1H), 5,99 - 5,61 (m, 1H), 5,23 (dp, *J* = 56,6, 6,3 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,60 - 3,45 (m, 3H), 3,45 - 3,35 (m, 3H), 2,91 - 2,75 (m, 3H), 2,64 - 2,52 (m, 3H), 2,31 - 2,18 (m, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H).

Intermediario 531

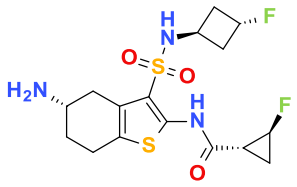


(1R,2S)-2-fluoro-N-[(5S)-3-[trans-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-5-[(2,2,2-

trifluoroacetil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una mezcla de clorhidrato de trans-3-fluorociclobutanamina (159 mg, 1,27 mmol) y trietilamina (350 µL, 2,51 mmol) en DCM (10 ml), se añadió en porciones el intermediario 474 (380 mg, 0,847 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (20 ml), solución acuosa saturada de NH4Cl (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó a sequedad. El residuo se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente de 0 a 100% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (376 mg, 89% de rendimiento): δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 10,47 (br s, 1H), 9,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (br s, 1H), 5,26 – 5,06 (m, 1H), 5,06 – 4,83 (m, 1H), 4,16 – 3,99 (m, 1H), 3,99 – 3,81 (m, 1H), 3,09 (dd, J = 16,7, 5,3 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 2,62 – 2,56 (m, 1H), 2,43 – 2,04 (m, 5H), 2,04 – 1,92 (m, 1H), 1,87 – 1,71 (m, 1H), 1,70 – 1,52 (m, 1H), 1,38 – 1,22 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 502, RT 1,92 minutos (Método 12).

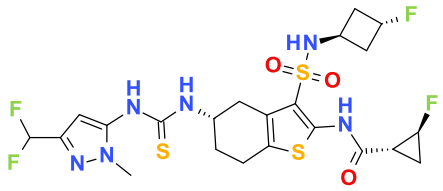
Intermediario 532



(1R,2S)-N-[(5S)-5-amino-3-[trans-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2-fluoro-ciclopropanocarboxamida

Carbonato de potasio (411 mg, 2,98 mmol) se añadió a una solución del intermediario 531 (373 mg, 0,744 mmol) en una mezcla de metanol (20 ml) y agua (3 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se diluyó con agua (10 ml) y la capa acuosa se ajustó a pH ~10 con HCl 1 M antes de extraer con metanol 10% en DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (310 mg, 86% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Cloroformo-d) 10,51 (s, 1H), 5,21 – 5,03 (m, 1H), 5,01 – 4,76 (m, 1H), 4,06 – 3,93 (m, 1H), 3,28 – 3,17 (m, 1H), 3,10 – 3,01 (m, 1H), 2,84 – 2,67 (m, 2H), 2,58 – 2,41 (m, 2H), 2,39 – 2,17 (m, 3H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 2,06 – 1,97 (m, 1H), 1,73 – 1,40 (m, 6H). LCMS $[M+H]^+$ 406, RT 0,86 minutos (Método 11).

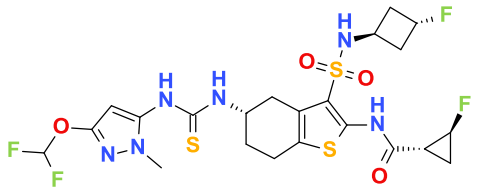
Intermediario 533



(1R,2S)-N-[(5S)-5-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-3-[trans-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2-fluoro-ciclopropanocarboxamida

A una solución del intermediario 532 (165 mg, 0,393 mmol) en DCM (6 ml), se añadió el intermediario 568 (101 mg, 0,393 mmol). La solución se agitó durante 20 minutos. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente de 0 a 60% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (195 mg, 83% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 595, RT 1,92 minutos (Método 12).

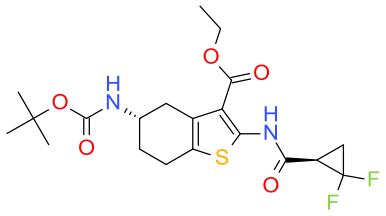
Intermediario 534



(1R,2S)-N-[(5S)-5-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-3-[trans-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2-fluoro-ciclopropanocarboxamida

A una solución del intermediario 532 (157 mg, 0,387 mmol) en DCM (4 ml), se añadió una solución del Intermediario 644 (79 mg, 0,387 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos, luego el solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente de 0 a 60% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (217 mg, 85% de rendimiento): LCMS $[M+H]^+$ 611, RT 1,93 minutos (Método 12).

Intermediario 535

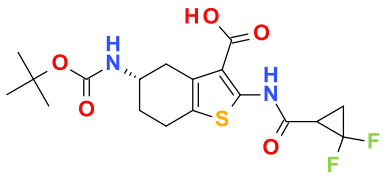


(5S)-5-(ter-butoxicarbonilamino)-2-[[(1R)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una mezcla enfriada externamente (-2,1 ° C) de intermediario 567 (10,08 g, 26,7 mmol) y ácido (1R)-2,2-difluorociclopropanocarboxílico (3,26 g, 26,7 mmol) en DCM (200 ml), se añadió piridina (8,6 ml, 0,106 mol). Luego, se añadió gota a gota 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido (50%, 33 ml, 55,4 mmol) durante un período de 8 minutos. La reacción se dejó calentar calentamente y se agitó durante al menos 18 horas. Se añadió agua (70 ml) y la mezcla de dos fases se agitó durante aproximadamente 10 minutos. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (4 x 35 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (70 ml), salmuera (70 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido bruto se adsorbió en sílice gel y luego se purificó parcialmente por cromatografía en columna flash (gradiente de 0 a 100% de EtOAc en heptano) para proporcionar el producto impuro. Esto también se purificó por sonicación en una solución de 17% de EtOAc en heptano seguido por enfriamiento en un baño de hielo antes de filtrar. El sólido se lavó con heptano (2 x 100 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título (6,75 g, 57% de rendimiento). δ_H (400 MHz,

Cloroformo-d) 11,59 (s, 1H), 4,71 – 4,53 (m, 1H), 4,37 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,08 – 3,90 (m, 1H), 3,20 (dd, J = 17,1, 5,1 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,69 – 2,49 (m, 2H), 2,34 – 2,19 (m, 1H), 2,12 – 1,99 (m, 1H), 1,93 – 1,74 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS [M+H-tBu]$^+$ 389, RT 4,12 minutos (Método 10).

Intermediario 536

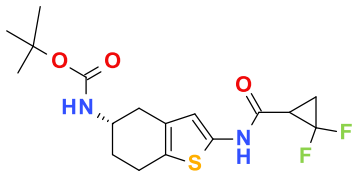


Ácido (5S)-5-(ter-butoxicarbonilamino)-2-[(2,2-difluorociclopropanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

A una suspensión enfriada externamente del intermediario 535 (6,54 g, 14,7 mmol) en una mezcla de THF (45 ml) y MeOH (45 ml), se añadió hidrato de hidróxido de litio (1,25 g, 29,1 mmol). Cuando los sólidos se habían casi disuelto, se vertió agua (45 ml) lentamente durante 1 minuto con lo cual se produjo un precipitado espeso. La mezcla de reacción luego se calentó a 40 °C durante 16,5 horas. La mezcla de reacción enfriada con productos volátiles se extrajo a 20 °C; luego se añadieron agua (50 ml) y ácido cítrico 10% (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (75 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una mezcla 1:1 de agua y salmuera (50 ml), seguido por salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El sólido aislado se

sometió a sonicación en una mezcla de EtOAc (5 ml) y heptano (100 ml); el sólido se filtró, se lavó con heptano (2 x 50 ml) y se secó. El producto aislado también se purificó mediante sonicación en 10% de EtOAc en heptano (100 ml), se filtró, se lavó con heptano (2 x 50 ml) y se secó para suministrar el compuesto del título (4,34 g, 68% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 13,11 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 6,92 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,65 – 3,53 (m, 1H), 3,05 (dd, J = 16,8, 4,3 Hz, 1H), 2,77 – 2,59 (m, 2H), 2,56 – 2,51 (m, 1H), 2,48 – 2,42 (m, 1H), 2,10 – 1,99 (m, 2H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,68 – 1,56 (m, 1H), 1,39 (s, 9H). LCMS $[M-H]^-$ 415, RT 3,35 minutos (Método 10).

Intermediario 537

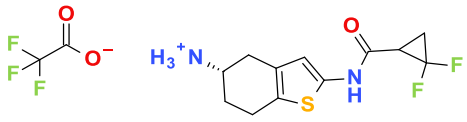


N-[(5S)-2-[(2,2-difluorociclopropanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamato de ter-butilo

Una solución del Intermediario 536 (4,34 g, 10,4 mmol) en DMA (35 ml) se calentó a 170 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción enfriada con productos volátiles se concentró al vacío. El residuo bruto se adsorbió en sílice gel y se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente de 0 a 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (2,51 g, 67% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Cloroformo-d) 8,85 (s, 1H), 6,37 – 6,15 (m, 1H), 4,83 – 4,52 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 2,87 – 2,78 (m, 1H), 2,72 (s, 2H), 2,53 – 2,42 (m, 1H), 2,38 – 2,29 (m, 1H), 2,26 – 2,15

(m, 1H), 2,06 – 1,96 (m, 1H), 1,83 – 1,69 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). LCMS $[M+H]^+$ 373, RT 3,31 minutos (Método 10).

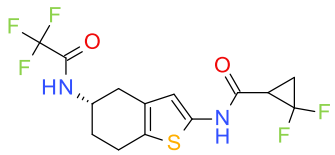
Intermediario 538



2,2,2-trifluoroacetato de [(5S)-2-[(2,2-difluorociclopropanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]amonio

A una suspensión del Intermediario 537 (2,51 g, 6,74 mmol) en DCM seco (20 ml), se añadió en porciones ácido 2,2,2-trifluoroacético (5,0 ml, 67,3 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 18 horas antes de que los productos volátiles se concentraran al vacío, se destilaron azeotrópicamente dos veces con DCM y heptano. El residuo se concentró bajo vacío para suministrar el compuesto del título (2,60 g, 100% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,45 (s, 1H), 8,00 (s, 3H), 6,42 (s, 1H), 3,50 – 3,38 (m, 1H), 2,88 (dd, J = 15,9, 5,1 Hz, 1H), 2,81 – 2,66 (m, 3H), 2,49 – 2,45 (m, 1H), 2,14 – 2,07 (m, 1H), 2,07 – 1,93 (m, 2H), 1,83 – 1,72 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 273, RT 1,07 minutos (Método 10).

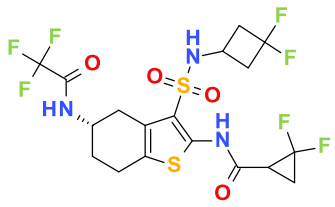
Intermediario 539



2,2-difluoro-N-[(5S)-5-[(2,2,2-trifluoroacetil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una suspensión enfriada externamente (~0 °C) del intermediario 538 (2,60 g, 6,73 mmol) en MeOH (35 ml), se añadió gota a gota trietilamina (3,8 ml, 27,3 mmol) durante 5 minutos. Después de agitar durante 5 minutos adicionales, 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (3,2 ml, 26,9 mmol) se añadió gota a gota durante 5 minutos. Después de 5 minutos adicionales, el enfriamiento externo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Los productos volátiles se concentraron *al vacío*; EtOAc (50 ml) se añadió y la fase orgánica se lavó con una mezcla 1:1 de agua y salmuera (25 ml), salmuera (12,5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró *al vacío*. El sólido bruto se adsorbió en sílice gel y se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente de 0 a 60% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (2,19 g, 88% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 11,33 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 6,42 – 6,33 (m, 1H), 4,10 – 3,92 (m, 1H), 2,86 – 2,68 (m, 4H), 2,55 – 2,45 (m, 1H), 2,08 – 1,90 (m, 3H), 1,87 – 1,72 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 369, RT 2,95 minutos (Método 10).

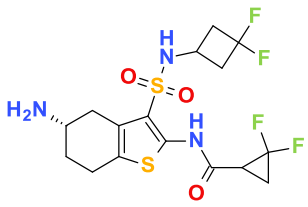
Intermediario 540



N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[(2,2,2-trifluoroacetil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2,2-difluoro-ciclopropanocarboxamida

A una solución del intermediario 481 (42 mg, 0,0900 mmol) en DCM (3 ml) trietilamina (0,038 ml, 0,270 mmol) se añadió seguido por clorhidrato de 3,3-difluorociclobutan-1-amina (19 mg, 0,135 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml) a la reacción. La capa orgánica se separó y se secó ($MgSO_4$). El solvente se eliminó para proporcionar un sólido. La purificación por cromatografía en columna flash eluyendo con 0 a 40% de EtOAc en heptano gradiente proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (33 mg, 100% puro, 68% de rendimiento): LCMS $[M+H]^+$ 538, RT 1,96 minutos (Método 12).

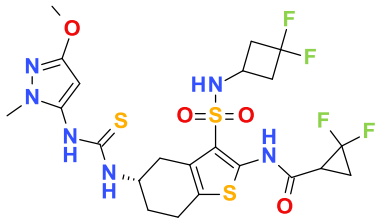
Intermediario 541



N-[(5S)-5-amino-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2,2-difluoro-ciclopropanocarboxamida

A una solución del intermediario 540 (354 mg, 0,659 mmol) en metanol (23 ml), carbonato de potasio (341 mg, 2,47 mmol) se añadió seguido por agua (2,3 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a 40 ^{0}C durante 22 horas. Se añadió solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml) y la capa orgánica se separó y se secó ($MgSO_4$). El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente de 0 a 40% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (274 mg, 94% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 442, RT 1,57 minutos (Método 12).

Intermediario 542

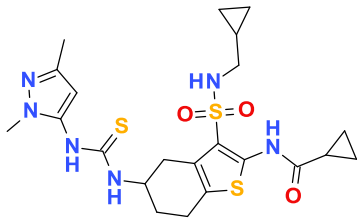


N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2,2-difluoro-ciclopropanocarboxamida

A una solución agitada del Intermediario 541 (290 mg, 0,657 mmol) en DCM (10 ml), se añadió una solución del Intermediario 525 (234 mg, 0,985 mmol) en DCM (15 ml). La reacción se agitó durante 72 horas. La mezcla de reacción se dividió entre DCM (5 ml) y solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (5 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a sequedad. La purificación por cromatografía

en columna flash (gradiente de 0 a 80% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (356 mg, 80% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 611, RT 1,90 minutos (Método 12).

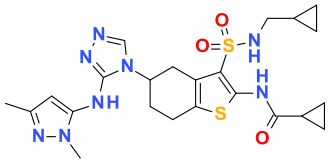
Intermediario 543



N-[3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una solución del intermediario 528 (1450 mg, 3,92 mmol) en DCM (20 ml) se añadió 5-isotiocianato-1,3-dimetil-pirazol (80%, 901,77 mg, 4,71 mmol) en DCM (10 ml). La reacción se agitó durante 15 minutos. La reacción se volvió a tratar 5-isotiocianato-1,3-dimetil-pirazol (80%, 91 mg, 0,47 mmol). La reacción se agitó durante otros 10 minutos. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente de 0 a 75% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (1847 mg, 85% de rendimiento). δ_H (250 MHz, Cloroformo-d) 10,50 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,94 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,82 – 4,56 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,30 (dd, J = 16,4, 4,8 Hz, 1H), 2,96 – 2,66 (m, 4H), 2,65 – 2,45 (m, 1H), 2,29 – 2,13 (m, 4H), 1,96 – 1,77 (m, 1H), 1,69 – 1,60 (m, 1H), 1,20 – 1,05 (m, 2H), 1,05 – 0,79 (m, 3H), 0,58 – 0,44 (m, 2H), 0,23 – 0,08 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 523, RT 1,85 minutos (Método 12).

Intermediario 544

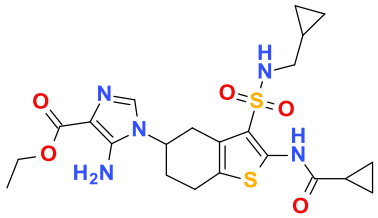


N-[3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una solución del intermediario 543 (996 mg, 1,91 mmol) en DCM (12 ml), se añadió trietilamina (796 µl, 5,72 mmol). La solución se enfrió a -20 ^{0}C y se añadió cloruro de metansulfonilo (166,3 µl, 2,13 mmol). El baño de -20 ^{0}C se reemplazó con un baño de hielo y la reacción se agitó durante 5 minutos. Otra porción de cloruro de metansulfonilo (193 µl, 2,48 mmol) se añadió a -20 ^{0}C luego se dejó agitar a 0 ^{0}C durante 15 minutos. Se añadió solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml) a la solución y la capa de DCM se separó y se secó ($MgSO_4$). El solvente se eliminó a 30 ^{0}C para proporcionar el intermediario carbodiimida. La hidrazida fórmica 1 M en MeOH anhidro (10 ml) se añadió a la carbodiimida. La reacción se agitó durante 20 minutos. Se añadió solución acuosa saturada de Na_2CO_3 10% en peso(6,06 ml, 0,01 mol) a la solución seguido por MeOH (5 ml). La reacción se calentó a 50 ^{0}C durante 4 horas y a temperatura ambiente durante 18 horas. Se eliminó la mayor parte del MeOH y se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con 15% de MeOH/DCM (3 x 15 ml). El solvente de las capas orgánicas combinadas se eliminó para proporcionar un aceite anaranjado. La purificación por cromatografía en

columna flash (un gradiente de 0 a 10% de MeOH en DCM) proporcionó el compuesto del título (370 mg, 36% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,74 y 8,42 (2 x s, 1H, rotámeros), 10,47 (s, 1H), 8,38 y 8,15(2 x s, 1H, rotámeros), 8,03-7,92 (m, 1H), 5,93 y 5,72 (2 x s, 1H, rotámeros), 4,57 – 4,40 (m, 1H), 3,57 y 3,48 (2 x s, 3H, rotámeros), 2,94 – 2,78 (m, 3H), 2,79 – 2,64 (m, 2H), 2,34 – 2,14 (m, 2H), 2,07 (2 x s, 3H, rotámeros), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,00 – 0,84 (m, 4H), 0,82 – 0,65 (m, 1H), 0,43 – 0,29 (m, 2H), 0,16 – -0,00 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 531, RT 2,33 minutos (Método 10).

Intermediario 545

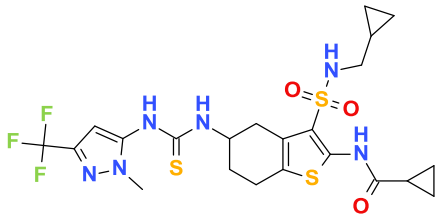


5-amino-1-[2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]imidazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de 2-amino-2-ciano-acetato de etilo (27 mg, 0,13 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió trietilortoformiato (0,02 ml, 0,13 mmol). La mezcla se selló y se calentó a 90 ^{0}C durante 1 hora. La solución se enfrió y se añadió seguido el intermediario 528 (50 mg, 0,13 mmol) por acetonitrilo (1 ml). La reacción se agitó durante 19 horas. El precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo helado (2 ml) para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 78% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-

d6) 10,46 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,48 – 4,34 (m, 1H), 4,25 – 4,10 (m, 2H), 3,27 – 3,16 (m, 2H), 2,90 – 2,75 (m, 3H), 2,75 – 2,68 (m, 2H), 2,26 – 2,13 (m, 1H), 2,13 – 2,02 (m, 1H), 1,97 – 1,83 (m, 1H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 – 0,82 (m, 4H), 0,80 – 0,71 (m, 1H), 0,44 – 0,31 (m, 2H), 0,13 – -0,01 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 508, RT 2,35 minutos (Método 10).

Intermediario 546

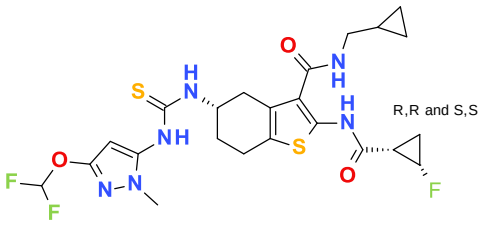


N-[3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una solución del intermediario 528 (1450 mg, 3,92 mmol) en DCM (20 ml), se añadió una solución del Intermediario 262 (89%, 1,1 g, 4,71 mmol) en DCM (10 ml). La reacción se agitó durante 5 minutos. El solvente se eliminó para proporcionar un aceite marrón. La purificación por cromatografía en columna flash (gradiente de 0 a 60% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (2,16 g, 86% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Cloroformo-d) 10,48 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,10 – 4,97 (m, 1H), 4,90 – 4,68 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,35 – 3,22 (m, 1H), 2,89 – 2,81 (m, 2H), 2,81 – 2,69 (m, 2H), 2,68 – 2,55 (m, 1H), 2,22 – 2,10 (m, 1H), 1,99 – 1,86 (m, 1H), 1,69 – 1,60 (m, 1H), 1,16 – 1,08 (m, 2H), 1,02 – 0,81

(m, 3H), 0,55 – 0,40 (m, 2H), 0,15 – 0,07 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 577, RT 1,99 minutos (Método 12).

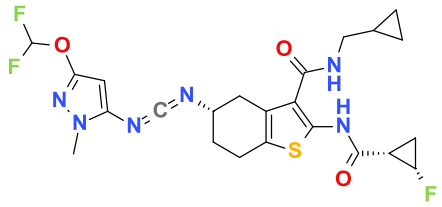
Intermediario 547



(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-2-[[(1SR,2SR)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una solución del Intermediario 310 (143 mg, 0,35 mmol) en DCM (4 ml) se enfrió a 0 °C. Luego se añadió el Intermediario 644 (73,4 mg, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C luego a temperatura ambiente durante 5 h. DCM se añadió seguido por agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0 - 80% de EtOAc para suministrar el compuesto del título (180 mg, 85% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 557, RT 1,82 minutos (Método 12).

Intermediario 548

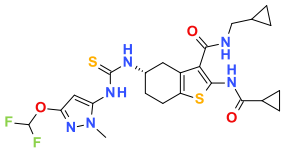


R,R and S,S

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]iminometilenamino]-2-[[(1SR,2SR)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del intermediario 547 (180 mg, 0,32 mmol) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (135 µL, 0,97 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de metansulfonilo (28 µL, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. DCM (10 ml) se añadió seguido por solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (165 mg, 91% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 523,0, RT 1,93 minutos (Método 12).

Intermediario 549

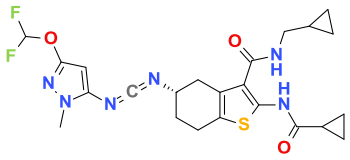


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-

il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una solución del intermediario 117 (40,0 mg, 0,12 mmol) en DCM (4 ml) se enfrió a 0 °C. Luego se añadió el Intermediario 644 (24,6 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C luego RT durante 5 h. Se añadió DCM seguido por agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0 - 100% de EtOAc en heptano para suministrar el producto del compuesto del título (41 mg, 63% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 539, RT 1,89 minutos (Método 12).

Intermediario 550

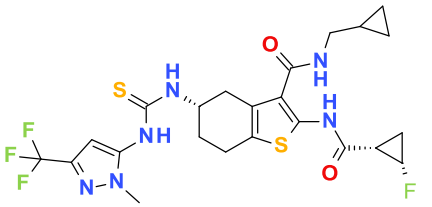


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]iminometilenamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del intermediario 549 (41 mg, 0,08 mmol) en DCM (2 ml) se añadió trietilamina (32 µL, 0,23 mmol). La solución se enfrió a 0 °C luego se añadió cloruro de metansulfonilo (6 µL, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. DCM (10 ml) luego se añadió seguido por una solución acuosa saturada de cloruro de

amonio (10 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (38 mg, 98% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 505, RT 1,99 minutos (Método 12).

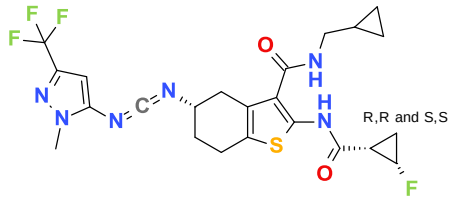
Intermediario 551



(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1RS,2RS)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una solución del Intermediario 310 (143 mg, 0,35 mmol) en DCM (4 ml) se enfrió a 0 °C. Luego se añadió el Intermediario 262 (73,3 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C luego temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM luego se añadió agua (30 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0 - 100% de EtOAc en heptano para suministrar el compuesto del título (163 mg, 81% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 559, RT 1,90 minutos (Método 12).

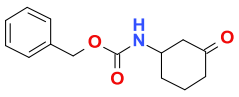
Intermediario 552



(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1SR,2SR)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]iminometilenamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del intermediario 551 (163 mg, 0,29 mmol) en DCM (10 ml), se añadió trietilamina (122 µL, 0,88 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de metansulfonilo (25 µL, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C luego se diluyó con DCM (10 ml) y solución saturada de cloruro de amonio (15 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 92% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 525, RT 1,99 minutos (Método 12).

Intermediario 553

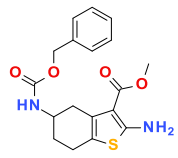


N-(3-oxociclohexil)carbamato de bencilo

A una solución de carbamato de bencilo (80 g, 530 mmol) y 2-ciclohexen-1-ona (50 g, 510 mmol) en DCM (50 ml) se

añadió pentahidrato del nitrato de bismuto(III) (25 g, 51 mmol) en porciones durante 15 min. La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (400 ml), se filtró a través de celite y luego se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (dos veces), agua, y luego salmuera, y se secó sobre $MgSO_4$. El solvente se eliminó al vacío para proporcionar una goma amarillo/anaranjada que se solidificó. Esto se trituró con éter y se agitó durante ~1 h. La suspensión se filtró, se lavó con éter (x 3) para proporcionar el compuesto del título (62 g, 48% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 7,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,42 – 7,27 (m, 5H), 5,01 (s, 2H), 3,76 – 3,62 (m, 1H), 2,48 – 2,11 (m, 4H), 1,97 – 1,85 (m, 2H), 1,66 – 1,46 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 248, RT 0,84 minutos (Método 7).

Intermediario 554

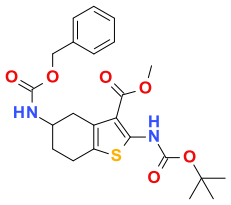


2-amino-5-(benziloxicarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de metilo

A una solución de cianoacetato de metilo (25,0 g, 250 mmol), intermediario 553 (61,8 g, 250 mmol) y morfolina (32,6 g, 375 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se añadió azufre (8,81 g, 275 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente luego a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se agitó en dietil éter (750 ml) durante 4 h y el producto bruto se filtró. Esto se recristalizó en

metanol/agua para proporcionar el compuesto del título (40,7 g, 45% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 361, RT 1,10 minutos (Método 7).

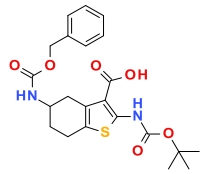
Intermediario 555



5-(benziloxicarbonilamino)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de metilo

A una solución del intermediario 554 (25,0 g, 69,4 mmol), N,N-diisopropiletilamina (13,5 g, 104 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,437 g, 3,47 mmol) en DCM (500 ml) se añadió dicarbonato de di-ter-butilo (15,9 g, 72,8 mmol). La mezcla se agitó 2 h a reflujo. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y luego se lavó con agua y luego salmuera. La fase orgánica se pasó a través de un cartucho separador de fases y el solvente se eliminó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía flash eluyendo con 8-40% de EtOAc en isohexano para suministrar el compuesto del título (13,8 g, 43%) como una goma incolora. δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 10,16 (s, 1H), 7,44 – 7,27 (m, 6H), 5,03 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (s, 1H), 3,02 (dd, J = 16,8, 5,4 Hz, 1H), 2,77 – 2,57 (m, 2H), 2,55 – 2,43 (m, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,72 – 1,57 (m, 1H), 1,48 (s, 9H). LCMS $[M-H]^-$ 459, RT 1,60 minutos (Método 7).

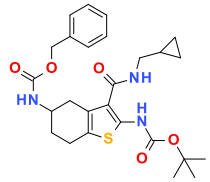
Intermediario 556



Ácido 5-(Benziloxicarbonilamino)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

A una solución del intermediario 555 (13,8 g, 29,9 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (3,84 g, 89,7 mmol) en agua (100 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se dividió en porciones entre EtOAc y agua. La fase acuosa también se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y luego salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (12,2 g, 91%). LCMS $[M+H]^+$ 447, RT 0,89 minutos (Método 7).

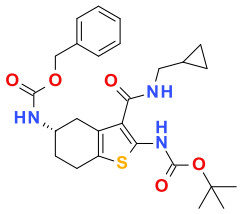
Intermediario 557 (SN161465/003)



N-[5-(benziloxicarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamato de ter-Butilo

A una solución del intermediario 556 (12,2 g, 27,3 mmol), N,N-diisopropiletilamina (7,42 g, 57,4 mmol) y ciclopropilmetilamina (3,17 g, 43,7 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se añadió HATU (20,8 g, 54,7 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h y luego el solvente se eliminó al vacío. El residuo se dividió en porciones entre EtOAc y agua. La fase acuosa también se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y luego salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar una goma marrón. El producto bruto se purificó por cromatografía flash eluyendo con 5-35% de EtOAc en iso-hexane para suministrar el compuesto del título (10,2g, 75%) como un sólido incoloro. LCMS $[M+H]^+$ 500, RT 2,94 minutos (Método 3).

Intermediario 558



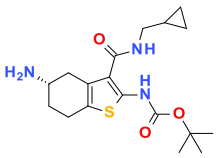
N-[(5S)-5-(benziloxicarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamato de ter-Butilo

El compuesto del título se obtuvo por separación quiral del intermediario 557 (16,9 g, 33,9 mmol) para proporcionar el compuesto del título. Pico 1 (9,24 g, 55% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 10,23 (s, 1H), 7,53 – 7,41 (m, 2H), 7,40 – 7,28 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 3,76 – 3,66 (m, 1H), 3,17 – 3,05 (m, 2H), 2,94 (dd, *J* = 16,0, 5,2 Hz, 1H), 2,79

– 2,63 (m, 2H), 2,62 – 2,53 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,78 – 1,65 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,06 – 0,95 (m, 1H), 0,45 – 0,36 (m, 2H), 0,26 – 0,17 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 500, RT 3,00 minutos (Método 3). LC* quiral RT 3,29 minutos,

* El análisis quiral se realizó usando un Chiralpak IC, eluido usando un método isocrático de IPA en heptano 50% o (+ DEA 0,1%)o, caudal de flujo de 1,5 ml/min, 100 bar y un tiempo de corrida de 8 minutos en un Agilent Infinity II 1290.

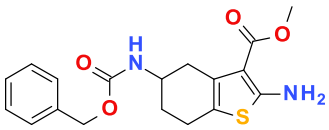
Intermediario 559



N-[(5S)-5-amino-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamato de ter-Butilo

A una solución del intermediario 558 (4,0 g, 8,00 mmol) en EtOAc (75 ml) se añadió paladio en carbón 10% (0,80 g). Se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 5 días. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con metanol y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,44g, 83% de rendimiento) como un sólido pegajoso verde/amarillo. δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 7,77 (s, 1H), 3,72 – 3,37 (m, 3H), 3,18 – 2,98 (m, 3H), 2,89 (dd, *J* = 15,9, 5,0 Hz, 1H), 2,75 – 2,54 (m, 2H), 2,48 – 2,38 (m, 1H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,59 – 1,50 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,08 – 0,96 (m, 1H), 0,46 – 0,38 (m, 2H), 0,27 – 0,19 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 366, RT 1,88 minutos (Método 3).

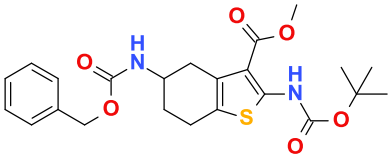
Intermediario 560



5S)-2-amino-5-(benziloxicarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de metilo clorhidrato

El compuesto del título se preparó a partir de N-(3-oxociclohexil)carbamato de bencilo, cianoacetato de metilo y azufre, usando un método análogo al usado para preparar el intermediario 567. El compuesto del título se aisló después de la formación de sal en *iso*-propanol como un sólido blancuzco (89,5 g, 25% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 361, RT 1,90 minutos (Método 12).

Intermediario 561

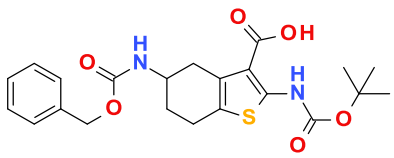


5S)-5-(benziloxicarbonilamino)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de metilo

Una solución del Intermediario 560 (31,2 g, 76,9 mmol), en DCM (450 ml) se trató con trietilamina (53 ml, 308 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1,9 g 15 mmol). Ter-butoxicarbonil-ter-butil-carbonato (36,9 g, 169,2 mmol) se añadió en porciones y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 4 días durante el cual se añadieron otras cargas de ter-butoxicarbonil-ter-butil-carbonato (total de 25 g 114,5

mmol). La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó por cromatografía en un lecho de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (5 a 20%) y por trituración con hexano para producir el compuesto del título como sólido color cerma (24,6 g, 70% de rendimiento). LCMS $[M+Na]^+$ 483, RT 2,23 minutos (Método 12).

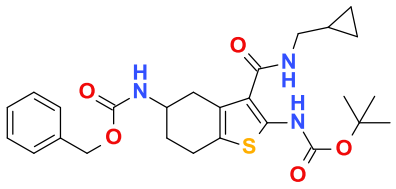
Intermediario 562



Ácido 5-(benziloxicarbonilamino)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

Una solución del Intermediario 561 (24,5 g, 53 mmol) en 1,4-dioxano (250 ml) se trató con hidróxido de litio (3,97 g, 159,3 mmol en 125 ml de agua). La mezcla resultante se trató con metanol hasta que se obtuvo una solución de fase única y se calentó a 40 °C durante 1 día, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se suspendió en 1,4-dioxano (250 ml) y agua (100 ml) y se trató con ácido cítrico (solución acuosa 10%, se añadieron aproximadamente 250 ml) hasta que la mezcla alcanzó pH 4. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua y se secó *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un sólido color crema (22 g, 76% de rendimiento). LCMS $[M-H]^-$ 445, RT 2,08 minutos (Método 12).

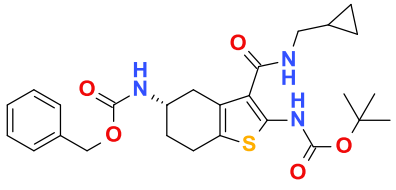
Intermediario 563



N-[5-(benziloxicarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamato de ter-butilo

Una solución del Intermediario 562 (34,5 g, 77,3 mmol) en DMF (345 ml) se trató con DIPEA (15 g, 116 mmol) y ciclopropilmetilamina (6,2 g, 85 mmol), seguido por HATU (38,2 g, 100,4 mmol) y el resultado se agitó durante 15 minutos y luego se vertió en agua helada. Después de 18 h el sólido resultante se eliminó y se tomó en ter-butil-metil éter, la solución resultante se lavó con agua y salmuera y se filtró a través de un cartucho de separación de fases, se lavó con EtOAc. La solución resultante se concentró *al vacío* y el residuo se recristalizó en una mezcla de heptano y EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (22,3 g, 58% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 499, RT 4,45 minutos (Método 10).

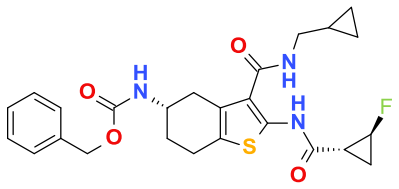
Intermediario 564



N-[(5S)-5-(benziloxicarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamato de ter-butilo

El compuesto del título se preparó por separación quiral SFC del intermediario racémico 563 (30 g), usando una columna GS-NO2 50 x 229 – 10 µm, se eluyó con 20% de MeOH en CO_2 a un caudal de flujo de 360 ml/min para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo marrón (13 g). LCMS $[M+H]^+$ 500, RT 1,56 minutos (Sistema del Método 3, pH10 corto). $[\alpha]_D^{20}$ 50,8 (c 2,0, CH_3OH).

Ejemplo 565

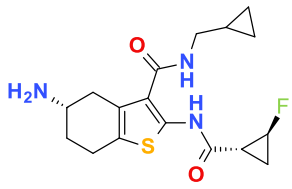


N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamato de bencilo

Ácido (1R,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico (457 mg, 4,39 mmol) seguido por 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido (5,17 ml, 8,77 mmol, 50% en masa en EtOAc) se añadieron a una solución del intermediario 293 (2,36 g, 4,39 mmol, 81% en masa) y piridina (1,79 ml, 21,9 mmol) en DCM (21,3 ml) se enfrió a 0 ˚C y bajo nitrógeno. La reacción se agitó durante 17 horas mientras que se deja fundir el baño de hielo. Se añadió agua y la reacción se agitó durante 10 min adicionales antes de separar las capas. La capa acuosa se

extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NH_4Cl, se pasaron a través de un separador de fases, se concentraron al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexanos) para proporcionar el compuesto del título (2,15 g, rendimiento cuantitativo). LCMS $[M+H]^+$ 486, RT 1,34 minutos (Método 3).

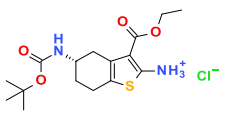
Intermediario 566



(5S)-5-amino-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una solución del Intermediario 565 (2,1 g, 4,3 mmol) en EtOAc (50 ml) y EtOH (20 ml) se desgasificó (tres ciclos de vacío y N_2), se trató con paladio en carbón (Alfa Aesar 10% Pc/C tipo 487, 600 mg) y se agitó bajo una atmósfera de H_2 (1 atm) durante cuatro días. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para suministrar el compuesto del título como un sólido verdoso (1,2 g, 76% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 352, RT 0,77 minutos (Método 7).

Intermediario 567

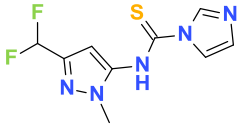


[(5S)-5-(ter-butoxicarbonilamino)-3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]cloruro de amonio

El compuesto del título se preparó por un método análogo al usado para preparar el intermediario 102a. Una solución de N-[(1S)-3-oxociclohexil]carbamato de ter-butilo (100 g, 70% p/p, 328 mmol) en etanol (600 ml) se trató con azufre elemental (18 g, 561 mmol) seguido por cianoacetato de etilo (65 ml, 609 mmol). La suspensión resultante se trató con trietilamina (30 ml, 215 mmol, se añadió durante minutos mientras que se mantiene la temperatura interna por debajo de 20 °C) y se agitó a 20 °C durante 18 h luego se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se tomó en EtOAc (750 ml) y se trató con HCl (110 ml, 5,5 M en iso-propanol, se añadió lentamente mientras que se mantiene la temperatura interna por debajo de 30 °C) y la suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 18 h. El compuesto del título se obtuvo como un sólido (89 g, 72% de rendimiento) después de la filtración y se lavó con EtOAc (250 ml). LCMS $[M+H]^+$ 341, RT 1,13 minutos (Método 7).

Nota: N-[(1S)-3-oxociclohexil]carbamato de ter-butilo (también llamado: (S)-3-Boc-aminociclohexanona) se puede comprar comercialmente a varios proveedores, que incluyen J&W Pharmlab Ltd of Levittown, PA, USA (CAS [1803033-61-5])

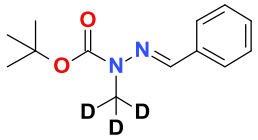
Intermediario 568



N-[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]imidazol-1-carbotioamida

Una suspensión de tiocarbonil diimidazol (107,3 g, 572 mmol) en DCM (275 ml) se enfrió a -10 °C y se trató con una solución de 5-(Difluorometil)-2-metil-pirazol-3-amina (42,0 g, 285 mmol) en DCM (210 ml) mientras que se mantiene la temperatura interna entre -8 °C y -10 °C. La mezcla resultante se agitó a -10 °C durante 18 h y se filtró y el sólido se lavó con DCM (300 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido pálido (71,4 g, 49% de rendimiento). Resultados de ion LCMS observados de la solvólisis por MeOH para proporcionar $C_7H_9F_2N_3OS$ $[M+H]^+$ 222, RT 0,34 minutos (Método 7).

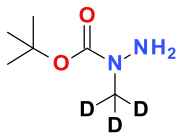
Intermediario 569



N-[(E)-benzilideneamino]-N-(trideuteriometil)carbamato de ter-Butilo

Una solución de N-[(E)-bencilidenamino]carbamato de ter-butilo (68 g, 308 mmol) en THF (680 ml) se trató con t-BuOK (41,6 g, 370,5 mmol) seguido por CD_3I (53,7 g, 370,5 mmol, añadido gota a gota). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h después de ese tiempo la mezcla se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (tres porciones de 500 ml). Los extractos orgánicos brutos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron *al vacío* para suministrar el compuesto del título como un sólido amarillo (68 g, 93% de rendimiento). δ_H (400 MHz, CDCl3) 7,68 - 7,74 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,29 - 7,44 (m, 3 H), 1,59 (s, 9 H).

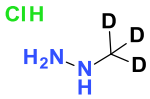
Intermediario 570



N-amino-N-(trideuteriometil)carbamato de ter-Butilo

Una suspensión del Intermediario 569 (68 g, 286,5 mmol) y paladio en carbón (6,8 g) en MeOH (680 ml) se desgasificó *al vacío* y purgó con H_2 tres veces y luego se agitó en una atmósfera de H_2 (50 psi) a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró *al vacío* para producir el producto del título como un aceite amarillo (40 g, 93% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 4,48 (s, 2H), 1,40 (s, 9H).

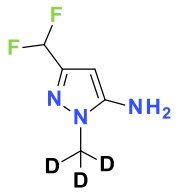
Intermediario 571



Clorhidrato de trideuteriometilhidrazina

Una solución del Intermediario 570 (40 g, 268,1 mmol) en EtOAc (40 ml) se trató con HCl (4 N en EtOAc, 200 ml, 800 mmol) y se agitó a 25 C durante 12 h, después de ese tiempo la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (20 g, 47% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 7,84 (br s, 3H).

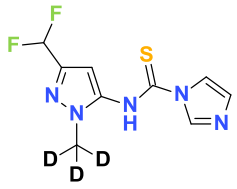
Intermediario 572



5-(Difluorometil)-2-(trideuteriometil)pirazol-3-amina

Una solución de 4,4-difluoro-3-oxo-butanenitrilo (22,5 g, 189,3 mmol) en EtOH (105 ml) se trató con el Intermediario 571 (20 g, 126,2 mmol) seguido por Et_3N (51,1 g, 504,8 mmol) y se calentó a 80 C con agitación durante 2 h. La mezcla resultante se concentró *al vacío* y el residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (tres porciones de 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice eluyendo con EtOAc para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (5,50 g, 28% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 6,48 - 6,90 (t, *J* =54,8 Hz, 1H), 5,43 (br d, *J* =16 Hz, 3H).

Intermediario 573

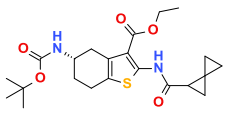


N-[5-(difluorometil)-2-(trideuteriometil)pirazol-3-il]imidazol-1-carbotioamida

El compuesto del título se preparó por un método análogo al usado para preparar intermediario 572 usando el

intermediario 571. El compuesto del título se obtuvo como un sólido (3,61 g, 74% de rendimiento). δ_H (400 MHz, D_2O) 8,51 (s,1H), 7,83 (s,1H), 6,96 (s,1H), 6,72 (t,1H), 6,62 (s,1H).

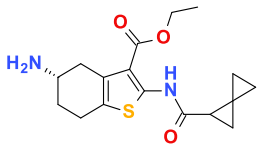
Intermediario 574



(5S)-5-(ter-butoxicarbonilamino)-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Se sintetizó usando el procedimiento general del método general 6, usando el intermediario 567 (7,0 g, 19,0 mmol), ácido espiro[2,2]pentano-1-carboxílico (2,20 g, 20,0 mmol) y estequiometría de reactivos comparable. El producto se purificó por cromatografía flash eluyendo con 30-80% de EtOAc en isohexano para suministrar el compuesto del título (5,59 g, 69%). LCMS $[M+H]^+$ 435, RT 2,80 minutos (Método 3).

Intermediario 575

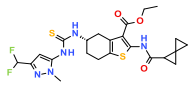


(5S)-5-amino-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Se sintetizó de la misma manera que el Intermediario 117, usando el intermediario 574 (5,59 g, 12,9 mmol) y

estequiometría de reactivos comparable para suministrar el compuesto del título (4,30 g, 12,9 mmol). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 11,04 (s, 1H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,06 – 2,91 (m, 2H), 2,75 – 2,55 (m, 2H), 2,38 – 2,22 (m, 2H), 1,92 – 1,81 (m, 1H), 1,55 – 1,39 (m, 3H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,03 – 0,79 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 335, RT 1,10 minutos (Método 3).

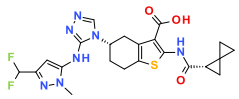
Intermediario 576



(5S)-5-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermediario 168 con amine intermediario 575 (4,30 g, 12,9 mmol), intermediario 568 (3,64 g, 14,1 mmol) y DCM (150 ml). La purificación por cromatografía en columna con un gradiente de 30-80% de EtOAc en isohexano proporcionó el compuesto del título (6,65 g, 99% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 11,05 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 6,89 (t, *J* = 54,7 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,31 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,24 – 3,12 (m, 1H), 2,78 – 2,63 (m, 3H), 2,35 – 2,26 (m, 1H), 2,08 – 1,79 (m, 2H), 1,55 – 1,48 (m, 1H), 1,47 – 1,41 (m, 1H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,04 – 0,79 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 524, RT 2,15 minutos (Método 25).

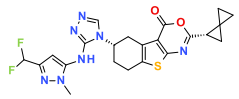
Intermediario 577



Ácido (5S)-5-[3-[[5-(Difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

A una solución del Ejemplo 417 (1,47 g, 2,77 mmol) en dioxano (15 ml) se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (377 mg, 8,85 mmol) en agua (15 ml). La reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. El solvente se eliminó al vacío para proporcionar una goma marrón pálido, esto se disolvió en agua. Se lavó con DCM luego la fase acuosa se acidificó con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se pasó a través de un cartucho separador de fases y evaporó para dejar el compuesto del título (1,3 g, 93%) como un sólido blancuzco. Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS $[M+H]^+$ 504, RT 1,05 minutos (Método 25).

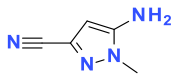
Intermediario 578



(6S)-6-[3-[[5-(Difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[(2S)-espiro[2,2]pentan-2-il]-5,6,7,8-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d][1,3]oxazin-4-ona

A una solución del intermediario 577 (1,30 g, 2,58 mmol) en DCM (100 ml) se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (536 mg, 2,71 mmol). La reacción se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y luego salmuera, se pasó a través de un cartucho separador de fases y se evaporar para dejar una goma. El producto bruto se purificó por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de 40-100% de EtOAc en isohexano para suministrar el compuesto del título (600 mg, 48%) como un sólido blancuzco. LCMS $[M+H]^+$ 486, RT 1,18 minutos (Método 7).

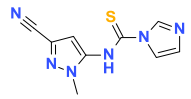
Intermediario 579



5-Amino-1-metil-pirazol-3-carbonitrilo

1-Metil-5-nitro-1H-pirazol-3-carbonitrilo (1000 mg, 6,25 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml) y metanol (15 ml). Se añadió cloruro de amonio (4,68 g, 87,4 mmol). Se enfrió a 0 °C. Se añadió zinc (5840 mg, 87,4 mmol) como limaduras en porciones. Se retiró el baño de hielo después de 60 min. Se agitó a temperatura ambiente durante una hora adicional. Se filtró a través de celite, se lavó con MeOH (10 ml x 2). Se evapora para dejar un sólido amarillo pálido. Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 5,81 (s, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,60 (s, 3H).

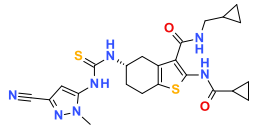
Intermediario 580



N-(5-Ciano-2-metil-pirazol-3-il)imidazol-1-carbotioamida

1,1'-Tiocarbonildiimidazol (653 mg, 3,30 mmol) se añadió a una solución agitada del Intermediario 579 (403 mg, 3,30 mmol) en DCM (20 ml) a -10 °C y la reacción se agitó durante 90 min a -10 °C. La mezcla se filtró y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar el producto bruto como una espuma beige. Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

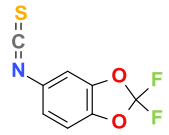
Intermediario 581



(5S)-5-[(5-Ciano-2-metil-pirazol-3-il)carbamotioilamino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 117 (1100 mg, 3,30 mmol) se añadió a una solución agitada del Intermediario 580 (766 mg, 3,30 mmol) en DCM (10 ml) y la reacción se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. El solvente se eliminó al vacío para proporcionar el producto bruto como una espuma beige. Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

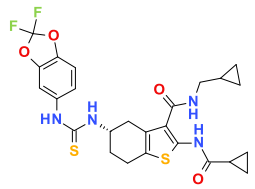
Intermediario 582



2,2-Difluoro-5-isotiocianato-1,3-benzodioxol

2,2-Difluoro-5-aminobenzodioxol (1,0 g, 5,70 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y se añadió HCl 4 N en dioxano (2,8 ml, 11,0 mmol). Se añadió 1,1'-Tiocarbonildiimidazol (1100 mg, 5,70 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se filtró y concentró al vacío para suministrar el compuesto de título bruto, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

Intermediario 583 (SN173562/003)

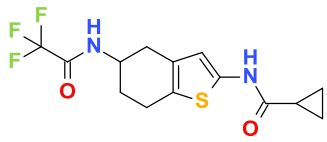


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 117 (300 mg, 0,900 mmol) se añadió a una solución agitada del Intermediario 582 (232 mg, 1,08 mmol) en DCM (20 ml) y la reacción se agitó durante 40 min a temperatura ambiente. El solvente se eliminó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía flash eluyendo con 5-100% de EtOAc en isohexano para suministrar el compuesto del título (455 mg, 92%) como un polvo incoloro. δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 11,11 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,91 (s,

1H), 7,91 – 7,66 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,24 – 3,00 (m, 3H), 2,78 – 2,58 (m, 3H), 2,10 – 1,81 (m, 3H), 1,10 – 0,97 (m, 1H), 0,91 – 0,78 (m, 4H), 0,48 – 0,38 (m, 2H), 0,27 – 0,19 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 549, RT 1,06 minutos (Método 7).

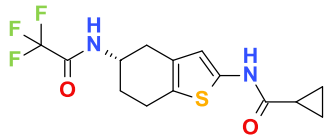
Intermediario 584



N-[5-[(2,2,2-trifluoroacetil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

Una solución de la sal trifluoroacetamida del intermediario 29 (83,0 g, 237 mmol) en metanol (1500 ml) se agitó a 20 °C y se trató con DIPEA (87 ml, 498 mmol) seguido por trifluoacetato de etilo (56,6 ml, 474 mmol). Después de 16 h la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se vertió en agua helada (3 L). El sólido resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua (4 porciones de 300 ml) y ciclohexano (300 ml). El sólido también se secó por destilación azeotrópica con tolueno y secado al vacío para producir el compuesto del título como un sólido beige (76 g, 95% de rendimiento). δ_H (250 MHz, DMSO-d6) 11,12 (s, 1H), 9,46 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,13-3,88 (m, 1H), 2,84-2,61 (m, 3H), 2,56-2,41 (m, 1H), 2,04-1,89 (m, 1H), 1,89-1,62 (m, 2H), 0,8 (d, J = 6,1 Hz, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 333 RT 1,66 minutos (Método 12).

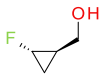
Intermediario 585



N-[(5S)-5-[(2,2,2-trifluoroacetil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

La purificación del intermediario 584 por SFC quiral usando una columna ChiralPak IG 50x250 mm, 20 µm, eluyendo con 25% EtOH en CO_2, produjo el compuesto del título (el segundo pico eluyó de la columna) como un sólido beige (2,196 g, 44% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 333 RT 0,91 minutos (Método 7). $[\alpha]_D^{20}$ 28,4 (c 1,0, CH_3OH)

Intermediario 586

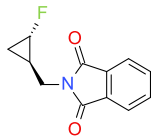


[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metanol

A una solución agitada de ácido (1R,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico (5 g, 48,0 mmol) en THF anhidro (25 ml) bajo una atmósfera de N_2 y enfriado en un baño de hielo se añadió hidruro de litio y aluminio 2 M en THF (31 ml, 62 mmol) gota a gota. La efervescencia inicial disminuyó y se observó un precipitado blanco durante la adición. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 90 min y se agitó a esta temperatura durante la noche, durante este momento e precipitado volvió a la solución. La reacción se enfrió con un baño de hielo antes de la adición gota a gota de agua (3 ml) luego hidróxido de sodio 2 M (3 ml). Se añadió THF (30 ml) al precipitado

espeso resultante y la agitación continuó durante 25 min. La mezcla se filtró, se lavó con THF (3 x 25 ml) y el filtrado se concentró bajo presión reducida para suministrar el compuesto del título (5 g, 67% de rendimiento) como un aceite incoloro (~42% THF p/p/ presente). δ_H (300 MHz, d-Cloroformo) 4,46 (ddt, J = 64,1, 6,3, 2,2 Hz, 1H), 3,55 – 3,36 (m, 2H), 1,56 (ddqd, J = 19,9, 11,0, 6,9, 1,9 Hz, 1H), 1,08 (dddd, J = 21,0, 10,9, 7,0, 2,6 Hz, 1H), 0,61 (dq, J = 10,3, 6,7 Hz, 1H).

Intermediario 587

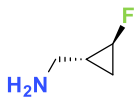


2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metil]isoindolin-1,3-diona

El Intermediario 586 (5 g, 32 mmol), ftalimida (5,74 g, 38 mmol) y trifenilfosfina (12,8 g, 48 mmol) se suspendieron en THF anhidro (25 ml) y se agitaron bajo N_2 a 0 °C antes de la adición gota a gota de azodicarboxilato de dietilo (6,3 ml, 40 mmol). Después de completar la adición, la suspensión entro en la solución. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 23 h. La reacción se concentró bajo presión reducida eliminar los productos volátiles y se diluyó con EtOAc (75 ml). La solución se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) seguido por solución acuosa de HCl 2 M (50 ml) y luego salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Las agujas blancas habían cristalizado durante la noche. Después de su ruptura por filtración, otro sólido

cristalino cayó. Los sólidos combinados se filtraron, se lavaron con dietil éter. Tanto el residuo como el filtrado contenían producto. Estos se combinaron, y se purificaron por cromatografía en columna eluyendo con 0-100% de EtOAc en isohexanos para proporcionar el compuesto del título (4,83 g, 68% de rendimiento). δ_H (300 MHz, d-DMSO) 8,00 – 7,73 (m, 4H), 4,71 (dddd, J = 64,3, 6,2, 2,6, 1,9 Hz, 1H), 3,56 – 3,36 (m, 2H), 1,72 – 1,43 (m, 1H), 1,06 (dddd, J = 21,9, 11,0, 7,0, 2,7 Hz, 1H), 0,72 (dq, J = 10,8, 6,7 Hz, 1H).

Intermediario 588

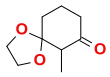


[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metanamina

Una suspensión del Intermediario 587 (4,3 g, 20 mmol) en etanol (20 ml) se trató con hidrato de hidracina 24% (4,5 ml, 22 mmol). La reacción se selló y se calentó a 60 °C con agitación durante 3 horas. Se añadió una segunda alícuota de hidrato de hidrazina 24% (1 ml, 4,9 mmol) y el calentamiento aumentó a 80 °C durante 90 min adicionales. La reacción se filtró para eliminar el precipitado incoloro (lavado con DCM). Una solución del producto bruto se obtuvo por destilación (120 mBar a 10 mBar a 40 °C). Se añadió HCl 4 M en dioxano (2,5 ml) a la solución que posteriormente se concentró al vacío. El polvo incoloro resultante se disolvió en DMSO (10 ml) y se purificó por medio de cromatografía en columna (KP-NH) eluyendo con un gradiente de 0-100% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como una solución 6% p/v en DMSO (10,5 g, 36% de

rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-*d*) 4,38 (ddt, *J* = 64,2, 6,2, 2,1 Hz, 1H), 2,55 – 2,49 (m, 2H), 1,52 – 1,26 (m, 1H), 1,10 – 0,92 (m, 1H), 0,50 (dq, *J* = 10,0, 6,7 Hz, 1H).

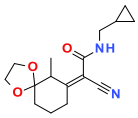
Intermediario 589



6-metil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-7-ona

Etilenglicol (43 ml, 769 mmol), 2-metil-1,3-ciclohexanodiona (25 g, 192 mmol) y PTSA (100 mg, 0,58 mmol) se suspendieron en tolueno (350 ml) en un balón de 1 L equipado con condensador Dean-Stark y la mezcla se sometió a reflujo (temperatura de ajuste 130 °C) durante la noche con agitación. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. El producto bruto se redisolvió en DCM (250 ml) y se trató con sílice (40 g) y ácido sulfúrico acuoso 3 M (6,0 ml). La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se filtró y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 x 250 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó al vacío. El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna (eluyendo con a 0-60% gradiente de Et_2O en isohexano) para suministrar el compuesto del título (12,5 g, 38,2% de rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-*d*) 4,02 – 3,86 (m, 4H), 2,73 (qd, *J* = 6,7, 1,1 Hz, 1H), 2,49 – 2,37 (m, 1H), 2,33 – 2,17 (m, 1H), 2,02 – 1,92 (m, 1H), 1,92 – 1,64 (m, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

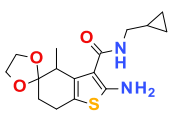
Intermediario 590



(2Z)-2-ciano-N-(ciclopropilmetil)-2-(6-metil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-7-ilidene)acetamida

A una solución agitada del Intermediario 589 (10,2 g, 74,0 mmol) y 6-metil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-7-ona (12000 mg, 70,5 mmol) en THF anhidro (200 ml) a r.t. se añadieron piridina (10,7 g, 133,95 mmol) e isopropóxido de titanio(IV) (62,0 g, 211,50 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se agitó vigorosamente a medida que se inactivó mediante la adición gota a gota de agua (200 ml). La capa orgánica se decantó, se pasó a través de un cartucho separador de fase y los residuos de TiO_2 se suspendieron con DCM (2 x 150 ml), también se pasó a través del cartucho separador de fase. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 0-80% de EtOAc en isohexano) para suministrar el compuesto del título (10,95 g, 40% de rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-d) 6,48 – 6,09 (m, 1H), 4,02 – 3,88 (m, 4H), 3,23 – 3,11 (m, 2H), 2,89 – 2,74 (m, 1H), 2,52 – 2,35 (m, 1H), 2,00 – 1,79 (m, 2H), 1,75 – 1,51 (m, 2H), 1,21 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,10 – 0,88 (m, 1H), 0,62 – 0,47 (m, 2H), 0,23 (dt, J = 5,8, 4,6 Hz, 2H).

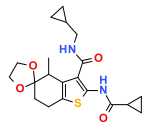
Intermediario 591



2'-amino-N-(ciclopropilmetil)-4'-metil-spiro[1,3-dioxolane-2,5'-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno]-3'-carboxamida

A una solución del intermediario 590 (10,95 g, 37,7 mmol) en etanol (200 ml) se añadió morfolina (6,70 ml, 75,4 mmol) y azufre (1,81 g 56,6 mmol). La reacción se calentó a 100 °C con agitación durante 5,5 h. Los productos volátiles se eliminaron al vacío para suministrar el compuesto de título bruto (24 g), que se usó en la próxima etapa sin purificación.

Intermediario 592

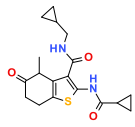


2'-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4'-metil-spiro[1,3-dioxolane-2,5'-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno]-3'-carboxamida

El intermediario bruto 591 (24 g) se disolvió en DCM (300,0 ml) y se añadió DIPEA (26,0 ml, 148,9 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo con agitación antes de la adición gota a gota de cloruro de ciclopropanocarbonilo (7,58 ml, 81,89 mmol). Después de completar la adición se retiró el baño de hielo y la agitación continuó durante 30 min. La reacción se diluyó con agua (200 ml) y se dividió. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano) para suministrar el compuesto del título (8,8g, 30% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 10,68 (s, 1H), 8,09 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,98 – 3,86

(m, 4H), 3,22 – 3,00 (m, 3H), 2,80 – 2,57 (m, 2H), 2,01 – 1,86 (m, 2H), 1,69 (dt, *J* = 12,9, 4,4 Hz, 1H), 1,10 – 0,97 (m, 4H), 0,88 – 0,76 (m, 4H), 0,67 – 0,56 (m, 1H), 0,46 – 0,35 (m, 2H), 0,26 – 0,18 (m, 2H).

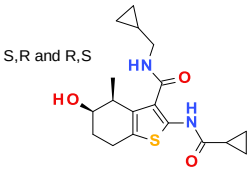
Intermediario 593



2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4-metil-5-oxo-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del intermediario 592 (10,0 g, 25,6 mmol) en THF (200 ml) se desgasificó usando una corriente de N_2 durante 10 min antes de la adición de HCl 1 M (25 ml). La solución se desgasificó durante 2 minutos más y luego se agitó a 70 °C bajo N_2 hasta finalizar. La mezcla de reacción se alcalinizó con $NaHCO_3$ sólido hasta que cesó la efervescencia y luego se diluyó con EtOAc hasta que se formaron 2 capas. La capa superior se dividió y se secó sobre Na_2SO_4, luego se concentró al vacío para suministrar el compuesto del título (9,31 g, 89% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 347, RT 1,11 minutos (Método 33).

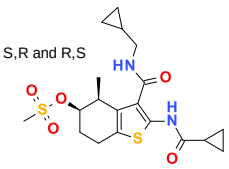
Intermediario 594



(4SR,5RS)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-hidroxi-4-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada helada del intermediario 593 (9,1 g, 26 mmol) en MeOH (200 ml) y DCM (40,00 ml) se añadió $NaBH_4$ (1500 mg, 39 mmol) en porciones durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2,5 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa de AcOH (1 ml de AcOH en 25 ml de H_2O) y se concentró al vacío. La suspensión resultante se diluyó con DCM (150 ml), MeOH (10 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se dividió y la capa acuosa se extrajo con DCM/MeOH (150 ml). La capa orgánica se concentró y luego se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano seguido por 0-20% de MeOH en EtOAc) para suministrar el compuesto del título (4,5 g, 49% de rendimiento). δ_H (400 MHz, Cloroformo-d) 12,21 (s, 1H), 6,24 – 6,11 (m, 1H), 4,18 (ddd, J = 11,6, 5,2, 3,9 Hz, 1H), 3,41 – 3,19 (m, 2H), 3,18 – 3,09 (m, 1H), 2,84 – 2,78 (m, 2H), 2,03 – 1,85 (m, 2H), 1,69 – 1,63 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,17 – 1,00 (m, 3H), 0,89 (dt, J = 7,8, 3,5 Hz, 2H), 0,65 – 0,57 (m, 2H), 0,28 (dt, J = 5,7, 4,5 Hz, 2H).

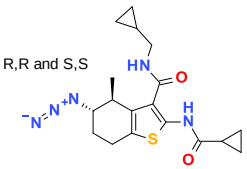
Intermediario 595



Metansulfonato de [(4SR,5RS)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-ilo]

El Intermediario 594 (4,5g, 13 mmol) se disolvió en DCM (200 ml). Se añadió TEA (2,7 ml, 19 mmol) y la mezcla se enfrió con un baño de hielo. Cloruro de metansulfonilo (1,1 ml, 14 mmol) se añadió gota a gota y la reacción se selló y se agitó a esta temperatura durante 150 min. Cloruro de metansulfonilo adicional (0,4 ml) se añadió a temperatura ambiente y la reacción se agitó a esta temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se trituró en Et_2O (100 ml) con sonicación. Los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con éter, se secaron al aire bajo succión para suministrar el compuesto del título (4,52 g, 82% de rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-*d*) 11,98 (s, 1H), 6,01 (m, 1H), 5,13 (ddd, *J* = 12,0, 5,3, 3,8 Hz, 1H), 3,51 – 3,17 (m, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,92 – 2,82 (m, 2H), 2,31 – 2,05 (m, 2H), 1,70 – 1,57 (m, 1H), 1,33 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,13 – 1,05 (m, 3H), 0,90 (dt, *J* = 8,0, 3,4 Hz, 2H), 0,66 – 0,51 (m, 2H), 0,29 (dt, *J* = 5,9, 4,6 Hz, 2H).

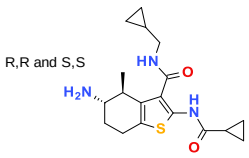
Intermediario 596



(4SR,5SR)-5-azido-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 595 (2,5 g, 5,9 mmol) se disolvió en DMF (30,0 ml) y se añadió NaN_3 (0,96 g, 15 mmol). La reacción se selló y se agitó a 75 °C durante 2,5 h. Se añadió NaN_3 adicional (250 mg) y la agitación se reanudó a 75 °C durante 4 h. La reacción se enfrió y se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron *al vacío*. El polvo beige resultante se purificó usando cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-40% de EtOAc en isohexano para suministrar después de secar el compuesto del título (572 mg, 26% de rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-*d*) 11,72 (s, 1H), 6,16 – 5,71 (m, 1H), 3,77 (ddd, *J* = 6,3, 3,8, 2,8 Hz, 1H), 3,48 – 3,16 (m, 2H), 3,00 – 2,64 (m, 3H), 2,19 – 1,95 (m, 2H), 1,72 – 1,55 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 7,0 Hz,3H), 1,17 – 0,99 (m, 3H), 0,89 (dt, *J* = 8,0, 3,4 Hz, 2H), 0,68 – 0,52 (m, 2H), 0,28 (dt, *J* = 5,9, 4,6 Hz, 2H).

Intermediario 597

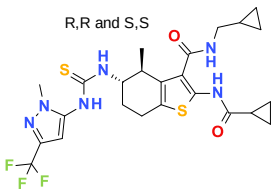


(4SR,5SR)-5-amino-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 596 (0,57 g, 1,53 mmol) se disolvió en EtOH (2 ml) y la solución se desgasificó con 2 ciclos de vacío/N_2 antes de la adición de Pd en carbón 10% p/p (50 mg). La solución se desgasificó con un ciclo adicional de vacío/N_2 antes de regasificar con 3 ciclos de vacío/H_2. La

reacción se agitó bajo presión de balón de H_2 a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se desgasificó y se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc (50 ml). El solventes se eliminaron *al vacío* para suministrar un sólido beige, que se disolvió en MeOH (12 ml) y se absorbió en un cartucho SCX2. El producto bruto absorbido se lavó con MeOH (40 ml) y el producto se eluyó con NH_3 4 M en MeOH (60 ml). Los solventes se eliminaron *al vacío* para suministrar el compuesto del título (498 mg, 94% de rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-*d*) 11,94 (s, 1H), 6,26 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,41 – 3,13 (m, 2H), 3,07 (dt, *J* = 5,7, 2,9 Hz, 1H), 2,86 – 2,60 (m, 3H), 2,09 – 1,94 (m, 1H), 1,82 – 1,58 (m, 4H), 1,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,21 – 0,98 (m, 3H), 0,87 (dt, *J* = 8,0, 3,4 Hz, 2H), 0,63 – 0,50 (m, 2H), 0,27 (dt, *J* = 5,9, 4,5 Hz, 2H).

Intermediario 598

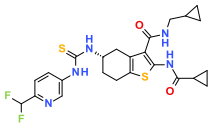


(4SR,5SR)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4-metil-5-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Se sintetizó de la misma manera que el intermediario 168, usando el intermediario 597 (75 mg, 0,22 mmol) e intermediario 262 (49 mg, 0,24 mmol). El producto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano para suministrar

el compuesto del título (105 mg, 88% de rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-*d*) 12,59 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,69 – 4,55 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,49 – 3,32 (m, 2H), 3,17 (ddd, *J* = 13,7, 7,2, 4,3 Hz, 1H), 2,84 – 2,45 (m,2H), 2,28 – 2,07 (m, 2H), 1,75 – 1,64 (m, 1H), 1,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,17 – 0,80 (m, 5H), 0,68 – 0,59 (m, 2H), 0,35 – 0,24 (m, 2H).

Intermediario 599

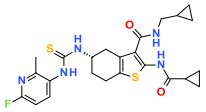


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[6-(difluorometil)-3-piridil]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una solución de 2-(difluorometil)-5-isotiocianato-piridina (200 mg, 1,07 mmol) en DCM (2 ml) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 117 (286 mg, 0,86 mmol) en DCM (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y luego se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contienen producto se combinaron y se concentraron para suministrar el compuesto del título (403 mg, 72,2% de rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-*d*) 12,01 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,52 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,57 (t, *J* = 55,6 Hz, 1H), 5,74 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,10 – 4,87 (m, 1H), 3,38 – 3,17 (m, 2H), 3,06 (dd, *J* = 15,4, 4,5 Hz, 1H), 2,92 – 2,49 (m, 4H), 1,87 (dq,

J = 13,7, 6,1, 3,7 Hz, 1H), 1,77 – 1,60 (m, 2H), 1,11 – 0,78 (m, 4H), 0,67 – 0,51 (m, 2H), 0,27 (dt, *J* = 5,9, 4,6 Hz, 2H).

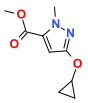
Intermediario 600



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(6-fluoro-2-metil-3-piridil)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una solución de 6-fluoro-3-isotiocianato-2-metil-piridina (200 mg, 1,19 mmol) en DCM (2 ml) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 117 (285 mg, 0,86 mmol) en DCM (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y luego se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contienen producto se combinaron y se concentraron para suministrar el compuesto del título (469 mg, 78% de rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-*d*) 11,99 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94 – 7,82 (m, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,6, 3,5 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,78 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,06 – 4,81 (m, 1H), 3,36 – 3,15 (m, 2H), 3,10 (dd, *J* = 15,2, 4,7 Hz, 1H), 2,83 – 2,61 (m, 3H), 2,49 – 2,40 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,98 – 1,84 (m, 1H), 1,65 (tt, *J* = 7,6, 4,7 Hz, 1H), 1,09 – 0,80 (m, 5H), 0,64 – 0,52 (m, 2H), 0,26 (dt, *J* = 5,9, 4,6 Hz, 2H).

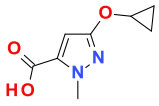
Intermediario 601



5-(ciclopropoxi)-2-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo

Ciclopropanol (413 mg, 6,40 mmol) y 5-hidroxi-2-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 6,40 mmol) se suspendieron en tolueno anhidro (10,0 ml) antes de la adición de trifenilfosfina (1,69 g, 6,40 mmol) y luego di-ter-butilazodicarboxilato (1,47 g, 6,40 mmol). La reacción se calentó a 110 °C con agitación en un recipiente sellado durante 4,5 h, se enfrió y se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contienen producto se combinaron y se concentraron para suministrar el compuesto del título (730 mg, 58% de rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-d) 6,31 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,91 (tt, J = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 0,82 – 0,66 (m, 4H).

Intermediario 602

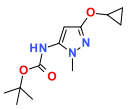


Ácido 5-(ciclopropoxi)-2-metil-pirazol-3-carboxílico

El Intermediario 601 (730 mg, 3,7 mmol) se disolvió en MeOH (15 ml) y solución acuosa de NaOH 2 M (3,7 ml). La reacción se agitó a 50 °C durante 1,25 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar MeOH, se acidificó a pH~1 con HCl 2

N y se extrajo con EtOAc (4 x 15 ml) Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío y se concentraron para suministrar el compuesto del título (730 mg, 97% de rendimiento) como un polvo incoloro. δ_H (300 MHz, DMSO-*d*6) 13,20 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,98 – 3,91 (m, 4H), 0,76 – 0,56 (m, 4H).

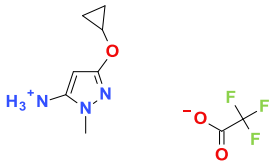
Intermediario 603



N-[5-(ciclopropoxi)-2-metil-pirazol-3-il]carbamato de ter-butilo

El Intermediario 602 (730 mg, 4,0 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se añadió TEA (1,68 ml, 12,0 mmol) y la solución enfriada en un baño de hielo. DPPA (1,65 g, 6,01 mmol) se añadió gota a gota y la reacción se agitó a esta temperatura durante 0,25 h, luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió ter-butanol (10 ml, 110 mmol) y la reacción se calentó a 85 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contienen producto se combinaron y se concentraron para suministrar el compuesto del título (670 mg, 66% de rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-d) 6,24 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 3,90 (tt, J = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 0,81 – 0,64 (m, 4H).

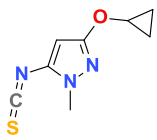
Intermediario 604



2,2,2-trifluoroacetato de [5-(ciclopropoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amonio

El Intermediario 603 (530 mg, 2,1 mmol) se disolvió en 20% TFA/DCM (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h La mezcla de reacción se concentró al vacío y luego se destiló azeotrópicamente con tolueno y se concentró al vacío para suministrar el compuesto del título como un aceite marrón. No se registró el rendimiento. δ_H (300 MHz, Metanol-d4) 4,15 - 4,07 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 0,88 - 0,81 (m, 4H).

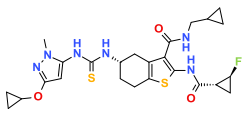
Intermediario 605



3-(ciclopropoxi)-5-isotiocianato-1-metil-pirazol

DIPEA (600 mg, 4,6 mmol) se añadió a una solución del intermediario 604 (560 mg, 2,1 mmol) y 1,1'-tiocarbonildiimidazol (470 mg, 2,5 mmol) en DCM (10 ml) bajo N_2 y la reacción se agitó durante 90 min. El producto bruto se usó directamente en la próxima etapa sin purificación.

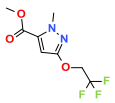
Intermediario 606



(5S)-5-[[5-(ciclopropoxi)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del Intermediario 566 (100 mg, 0,2732 mmol) en DCM (0,2 ml) se añadió una solución del Intermediario 605 (58,7 mg, 0,30 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano seguido por 0-20% de MeOH en EtOAc. Las fracciones que contienen producto se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (90 mg, 60% de rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-*d*) 12,24 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,68 – 6,48 (m, 1H), 5,90 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,05 – 4,69 (m, 2H), 3,98 – 3,82 (m, 1H), 3,75 – 3,55 (m, 4H), 3,39 – 3,15 (m, 3H), 3,02 – 2,60 (m, 3H), 2,23 – 2,02 (m, 3H), 1,63 – 0,82 (m, 3H), 0,80 – 0,68 (m, 4H), 0,65 – 0,54 (m, 2H), 0,34 – 0,23 (m, 2H).

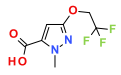
Intermediario 607



2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazol-3-carboxilato de metilo

5-hidroxi-2-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo (2,7 g, 17,0 mmol) y 2-**yodo**-1,1,1-trifluoroetano (2,1 ml, 21 mmol) se disolvieron en DMF anhidro (20 ml). La reacción se enfrió en un baño de hielo antes de la adición de hidruro de sodio (1,20 g, 29 mmol, 60% en masa en aceite mineral) en porciones durante 10 min. Después de completar la adición, la reacción se selló y se calentó a 100 °C con agitación durante 2 h. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con a 0-50% gradiente de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contienen producto se combinaron y se concentraron para suministrar el compuesto del título (660 mg, 16% de rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-*d*) 6,25 (s, 1H), 4,55 (q, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

Intermediario 608

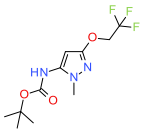


Ácido 2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazol-3-carboxílico

El Intermediario 607 (660 mg, 2,77 mmol) se disolvió en MeOH (13 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (3,4 ml). La reacción se agitó a 50 °C durante 1,25 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 1 con HCl 2 M y se concentró para eliminar la mayor parte del MeOH. La capa acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se

concentraron al vacío para suministrar el compuesto del título (559 mg, 81% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-*d*6) 13,52 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,79 (q, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H).

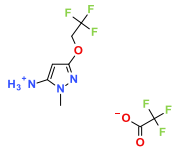
Intermediario 609



N-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazol-3-il]carbamato de ter-butilo

El Intermediario 608 (559 mg, 2,49 mmol) se disolvió en THF (10,0 ml) y TEA (1,0 ml, 7,49 mmol) se añadió y la solución se enfrió en un baño de hielo. DPPA (0,81 ml, 3,74 mmol) se añadió gota a gota y la reacción se agitó a esta temperatura durante 0,25 h, luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1. Se añadió ter-butanol (10 ml) y la reacción se calentó a 85 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contienen producto se combinaron y se concentraron para suministrar el compuesto del título (530 mg, 72% de rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-d) 6,27 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,51 (q, J = 8,4 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

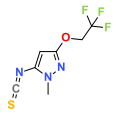
Intermediario 610



2,2,2-trifluoroacetato de [2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazol-3-il]amonio

El Intermediario 609 (530 mg, 1,8 mmol) se disolvió en TFA/DCM (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y luego se destiló azeotrópicamente con tolueno y se concentró al vacío para suministrar el compuesto del título como un aceite marrón. No se registró el rendimiento. δ_H (300 MHz, Metanol-*d*4) 4,68 (q, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H).

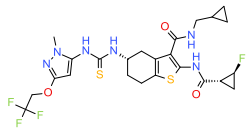
Intermediario 611



5-isotiocianato-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazol

DIPEA (510 mg, 4,0 mmol) se añadió a una solución del intermediario 610 (560 mg, 1,8 mmol) y 1,1'-tiocarbonildiimidazol (410 mg, 2,2 mmol) en DCM (10 ml) bajo N_2. La reacción se agitó durante 90 min. El producto bruto se usó directamente en la próxima etapa sin purificación.

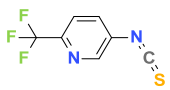
Intermediario 612



(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[[2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazol-3-il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del Intermediario 566 (100 mg, 0,27 mmol) en DCM (0,2 ml) se añadió una solución del Intermediario 611 (71 mg, 0,30 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano seguido por 0-20% de MeOH en EtOAc. Las fracciones que contienen producto se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (93 mg, 57,8% de rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-*d*) 12,33 – 12,10 (m, 1H), 7,78 – 7,51 (m, 1H), 6,48 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,96 – 5,80 (m, 1H), 5,00 – 4,67 (m, 2H), 4,62 – 4,42 (m, 2H), 3,73 – 3,53 (m, 4H), 3,33 – 3,16 (m, 3H), 2,95 – 2,59 (m, 3H), 2,33 – 2,00 (m, 3H), 1,60 – 0,72 (m, 3H), 0,70 – 0,47 (m, 2H), 0,34 – 0,15 (m, 2H).

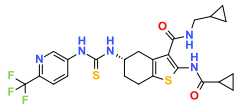
Intermediario 613



5-isotiocianato-2-(trifluorometil)piridina

5-Amino-2-(trifluorometil)piridina (0,2 g) se disolvió en una solución de 1,1'-tiocarbonildiimidazol (284 mg, 1,59 mmol) en DCM (2 ml) y se añadió HCl 4 N en dioxano (0,35 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, se filtró y concentró al vacío para suministrar el el compuesto de título bruto, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

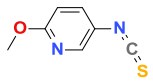
Intermediario 614



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 613 (0,165 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió a una solución del intermediario 117 (50 mg, 0,15 mmol) en DCM (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y luego se absorbió directamente en sílice y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano, seguido por 0-20% de MeOH en EtOAc. Las fracciones que contienen producto se combinaron y se concentraron para suministrar el compuesto del título (78 mg, 97%). δ_H (300 MHz, Cloroformo-*d*) 12,02 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,78 – 8,65 (m, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,71 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,40 – 3,15 (m,2H), 3,15 – 2,91 (m, 1H), 2,89 – 2,57 (m, 4H), 1,88 (q, *J* = 11,7, 11,2 Hz, 1H), 1,76 – 1,64 (m, 1H), 1,11 – 0,87 (m, 5H), 0,67 – 0,55 (m, 2H), 0,34 – 0,20 (m, 2H).

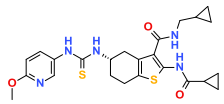
Intermediario 615



5-isotiocianato-2-metoxi-piridina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento descripto para el intermediario 613 usando 5-amino-2-metoxipiridina (0,2 g), 1,1'-tiocarbonildiimidazol (284 mg, 1,59 mmol) en DCM (2 ml) y HCl 4 N en dioxano (0,35 ml). El producto bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

Intermediario 616

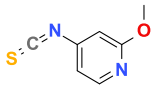


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(6-metoxi-3-piridil)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Intermediario 117 (50 mg, 0,15 mmol) e intermediario 615 (0,15 mmol) se combinaron en DCM (2,5 ml) usando el mismo procedimiento descripto para el intermediario 614. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano, seguido por 0-20% de MeOH en EtOAc para suministrar, después de secar, el compuesto del título (80 mg, 100%). δ_H (300 MHz, Cloroformo-*d*) 12,10 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,00 – 5,75 (m, 2H), 5,04 – 4,75 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,28 (dd, *J* = 7,2, 5,2 Hz, 3H), 2,93

– 2,52 (m, 3H), 2,08 – 2,01 (m, 2H), 1,65 (td, *J* = 7,9, 4,0 Hz, 1H), 1,13 – 1,02 (m, 3H), 0,91 (dt, *J* = 8,0, 3,4 Hz, 2H), 0,66 – 0,53 (m, 2H), 0,36 – 0,16 (m, 2H).

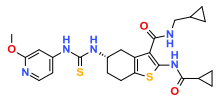
Intermediario 617



4-isotiocianato-2-metoxi-piridina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento descripto para intermediario 613 usando 4-amino-2-metoxipiridina (0,2 g), 1,1'-tiocarbonildiimidazol (1,59 mmol, 284 mg) en DCM (2 ml) y HCl 4 N en dioxano (0,35 ml). El producto bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

Intermediario 618

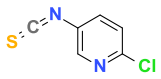


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2-metoxi-4-piridil)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 117 (50 mg, 0,15 mmol) y el intermediario 617 (0,15 mmol) se combinaron en DCM (2,5 ml) de acuerdo con el mismo procedimiento descripto para intermediario 614. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano, seguido por 0-20% de MeOH en EtOAc para suministrar, después de secar, el compuesto del título (11

mg, 15% de rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-*d*) 12,09 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 3H), 5,86 – 5,76 (m, 1H), 5,05 – 4,89 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,36 – 3,23 (m, 2H), 3,23 – 3,07 (m, 1H), 2,97 – 2,64 (m, 4H), 2,37 – 2,11 (m, 1H), 1,67 (tt, *J* = 8,1, 4,3 Hz, 1H), 1,15 – 1,00 (m, 3H), 0,97 – 0,81 (m, 3H), 0,67 – 0,53 (m, 2H), 0,35 – 0,21 (m, 2H).

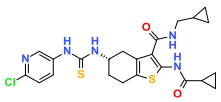
Intermediario 619



2-cloro-5-isotiocianato-piridina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento descripto para intermediario 613 usando 5-amino-2-cloropiridina (0,2 g), 1,1'-tiocarbonildiimidazol (1,59 mmol, 284 mg) en DCM (2 ml) y HCl 4 N en dioxano (0,35 ml). El producto bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

Intermediario 620

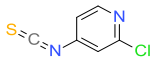


(5S)-5-[(6-cloro-3-piridil)carbamotioilamino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 117 (50 mg, 0,15 mmol) y el intermediario 619 (0,15 mmol) se combinaron en DCM (2,5 ml) de acuerdo con el mismo procedimiento descripto para intermediario

614. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano, seguido por 0-20% de MeOH en EtOAc para suministrar, después de secar, el compuesto del título (62 mg, 82%). δ_H 300 MHz, Cloroformo-*d*) 12,01 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,22 – 8,15 (m, 2H), 7,28 (dd, *J* = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,75 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,36 – 3,16 (m, 2H), 3,15 – 3,00 (m, 1H), 2,87 – 2,64 (m, 3H), 2,59 – 2,42 (m, 1H), 1,99 – 1,83 (m, 1H), 1,72 – 1,61 (m, 1H), 1,14 – 0,83 (m, 5H), 0,67 – 0,54 (m, 2H), 0,27 (dt, *J* = 5,9, 4,6 Hz, 2H).

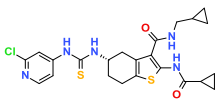
Intermediario 621



2-cloro-4-isotiocianato-piridina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento descripto para intermediario 613 usando 4-amino-2-cloropiridina (0,2 g), 1,1'-tiocarbonildiimidazol (1,59 mmol, 284 mg) en DCM (2 ml) y HCl 4 N en dioxano (0,35 ml). El producto bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

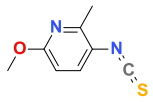
Intermediario 622



(5S)-5-[(2-cloro-4-piridil)carbamotioilamino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 117 (50 mg, 0,15 mmol) y el intermediario 621 (0,15 mmol) se combinaron en DCM (2,5 ml) de acuerdo con el mismo procedimiento descripto para intermediario 614. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano, seguido por 0-20% de MeOH en EtOAc para suministrar, después de secar, el compuesto del título (59 mg, 78%). δ_H (300 MHz, Cloroformo-*d*) 12,08 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,21 – 8,06 (m, 1H), 7,75 – 7,66 (m, 1H), 7,51 (dd, *J* = 5,7, 2,1 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,69 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,06 – 4,82 (m, 1H), 3,45 – 3,14 (m, 2H), 3,14 – 2,96 (m, 1H), 2,86 – 2,56 (m, 4H), 1,96 – 1,78 (m, 1H), 1,79 – 1,66 (m, 1H), 1,13 – 0,80 (m, 5H), 0,69 – 0,55 (m, 2H), 0,28 (dt, *J* = 5,9, 4,6 Hz, 2H).

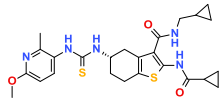
Intermediario 623



3-isotiocianato-6-metoxi-2-metil-piridina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento descripto para intermediario 613 usando 3-amino-6-metoxi-2-picolina(0,2 g), 1,1'-tiocarbonildiimidazol (1,59 mmol, 284 mg) en DCM (2 ml) y HCl 4 N en dioxano (0,35 ml). El producto bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

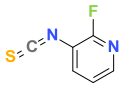
Intermediario 624



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(6-metoxi-2-metil-3-piridil)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 117 (50 mg, 0,15 mmol) y el intermediario 623 (0,15 mmol) se combinaron en DCM (2,5 ml) de acuerdo con el mismo procedimiento descripto para intermediario 614. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano, seguido por 0-20% de MeOH en EtOAc para suministrar, después de secar, el compuesto del título (47 mg, 61% de rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-*d*) 12,10 (s, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 6,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,83 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,95 – 4,79 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,32 – 3,19 (m, 3H), 2,91 – 2,50 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,11 – 1,85 (m, 2H), 1,71 – 1,60 (m, 1H), 1,13 – 0,99 (m, 3H), 0,90 (dt, *J* = 8,0, 3,5 Hz, 2H), 0,64 – 0,54 (m, 2H), 0,27 (dt, *J* = 5,9, 4,6 Hz, 2H).

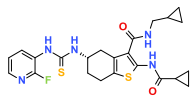
Intermediario 625



2-fluoro-3-isotiocianato-piridina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento descripto para intermediario 613 usando 3-amino-2-fluoropiridina (0,2 g), 1,1'-tiocarbonildiimidazol (1,59 mmol, 284 mg) en DCM (2 ml) y HCl 4 N en dioxano (0,35 ml). El producto bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

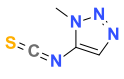
Intermediario 626



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2-fluoro-3-piridil)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 117 (50 mg, 0,15 mmol) y el intermediario 625 (0,15 mmol) se combinaron en DCM (2,5 ml) de acuerdo con el mismo procedimiento descripto para intermediario 614. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano, seguido por 0-20% de MeOH en EtOAc para suministrar, después de secar, el compuesto del título (25 mg, 34% de rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-*d*) 12,00 (s, 1H), 8,83 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,50 – 8,32 (m, 1H), 7,89 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,24 – 7,13 (m, 2H), 5,73 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,10 – 4,85 (m, 1H), 3,38 – 3,15 (m, 2H), 3,16 – 3,00 (m, 1H), 2,93 – 2,66 (m, 3H), 2,63 – 2,49 (m, 1H), 2,00 – 1,83 (m, 1H), 1,81 – 1,48 (m, 1H), 1,13 – 0,98 (m, 3H), 0,98 – 0,77 (m, 2H), 0,67 – 0,56 (m, 2H), 0,37 – 0,23 (m, 2H).

Intermediario 627

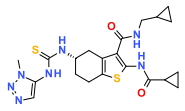


5-isotiocianato-1-metil-triazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento descripto para intermediario 613 usando 5-

amino-1-metil-1,2,3-triazol (240 mg, 2,32 mmol), 1,1'-tiocarbonildiimidazol (479 mg, 2,56 mmol), HCl 4 M en 1,4-dioxano (1,2 ml) en DCM (7 ml). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contienen producto se combinaron y se concentraron para suministrar el compuesto del título (72 mg, 22% de rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-d) 7,65 (s, 1H), 3,99 (s, 3H).

Intermediario 628

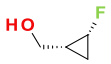


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(3-metiltriazol-4-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 117 (100 mg, 0,30 mmol) se añadió a una solución agitada del Intermediario 627 (72 mg, 0,51 mmol) en DCM (12 ml) y la reacción se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. El solvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano seguido por 0-20% de MeOH en EtOAc para suministrar, después de secar, el compuesto del título (213 mg, 87% de rendimiento) como una espuma beige. δ_H (300 MHz, Cloroformo-*d*) 12,08 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,87 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,03 – 4,84 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,36 – 3,18 (m, 2H), 3,12 (dd, *J* = 15,3, 4,7 Hz, 1H), 2,84 (dd, *J* = 15,5, 4,0 Hz, 1H), 2,79 – 2,59 (m, 2H), 2,45 – 2,30 (m, 1H), 2,01 – 1,88 (m,

1H), 1,77 – 1,61 (m, 2H), 1,13 – 0,87 (m, 4H), 0,64 – 0,53 (m, 2H), 0,27 (dt, *J* = 6,1, 4,6 Hz, 2H).

Intermediario 629

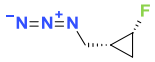


[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metanol

A una suspensión agitada de ácido (1R,2R)-2-fluorociclopropanocarboxílico (5,00 g, 48 mmol) en THF (25 ml) en un baño de hielo bajo N_2 se añadió hidruro de litio y aluminio (32 ml, 64 mmol) gota a gota durante 15-20 min. [Nota: Se observó efervescencia después de la adición inmediata y se formó un precipitado blanco después de la adición de 8 ml del reactivo]. La mezcla de reacción lentamente se calentó a r.t. o/n. La mezcla de reacción luego se enfrió en un baño de hielo y se añadió agua (3 ml) seguido por solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (3 ml). Luego se añadió dietil éter (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente [Nota: la inactivación fue exotérmica y formó un copioso precipitado blanco espeso que a veces no se agito]. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con dietil éter (100 ml). La solución luego se concentró bajo presión reducida para eliminar la mayoría del solvente. La solución residual se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en THF (56% wt) (9 g, 92% de rendimiento). δ_H (300 MHz, d-Cloroformo) 4,73 (dtd, *J* = 65,1, 5,9, 2,7 Hz, 1H), 3,94 (ddd, *J* = 11,7, 5,9, 1,4 Hz, 1H), 3,64 (ddd, *J* = 11,7, 8,7, 1,1 Hz, 1H), 1,59 (ddd, *J* =

7,6, 4,8, 2,7 Hz, 1H), 1,33 – 1,16 (m, 1H), 0,94 – 0,68 (m, 2H).

Intermediario 630

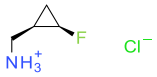


(1R,2R)-1-(azidometil)-2-fluoro-ciclopropano

A una solución agitada del Intermediario 629 (8,0 g, 39 mmol) en DCM (30 ml, 468 mmol) en un baño de hielo se añadieron trietilamina (8 ml, 57,4 mmol) y cloruro de metansulfonilo (3,6 ml, 46 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente. Se añadió una segunda porción del DCM (10 ml). Después de 1 hora la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa de HCl 0,2 N (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo luego se disolvió en DMF anhidro (20 ml, 259 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió azida sódica (3,0 g, 46 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con dietil éter (50 ml) y se lavó con salmuera (200 ml). La capa acuosa se extrajo con dietil éter (50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. DMF (10 ml) luego se añadió azida sódica (1 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 72 horas. Se añadió dietil éter (50 ml) y la solución se lavó con salmuera (200 ml). La capa acuosa se extrajo con dietil éter (50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar el

compuesto del título (6,3 g, 84% de rendimiento). δ_H (300 MHz, d-Cloroformo) 4,74 (dtd, J = 64,6, 5,9, 2,7 Hz, 1H), 3,36 (td, J = 13,7, 13,2, 7,5 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 1,02 – 0,68 (m, 2H).

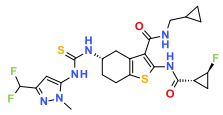
Intermediario 631



cloruro de [(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metilamonio

A una solución del intermediario 630 (6,33 g, 33 mmol) en metanol (10 ml) se añadió una suspensión de paladio en carbón (200 mg) en MeOH (4 ml). La mezcla de reacción se sometió a vacío y llenó de nuevo con H_2 (dos veces). La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una segunda porción del paladio en carbón (50 mg) se añadió y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H_2 durante 1 hora. La mezcla de reacción luego se filtró a través de un cartucho pre-empaquetado de celite (1 g) eluyendo con MeOH. Una solución de HCl 1 M en dietil éter (50 ml) luego se añadió y la solución resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,95 g, 92% de rendimiento). δ_H (400 MHz, d-MeOH) 4,84 (dtd, *J* = 64,8, 5,9, 2,7 Hz, 1H), 3,14 (dd, *J* = 13,4, 7,3 Hz, 1H), 3,04 (dd, *J* = 13,4, 8,2 Hz, 1H), 1,30 – 1,16 (m, 1H), 1,02 (dddd, *J* = 12,5, 9,8, 7,4, 5,9 Hz, 1H), 0,88 (dtd, *J* = 23,4, 7,3, 2,7 Hz, 1H).

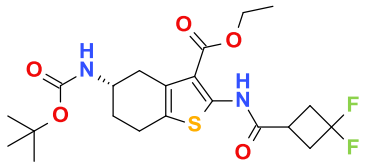
Intermediario 632



(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del Intermediario 566 (500 mg, 1,42 mmol) en DCM (10 ml) se añadió el Intermediario 568 (410 mg, 1,59 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 45 min. La purificación por cromatografía en columna con un gradiente de 0-80% de EtOAc en isohexano proporcionó el compuesto del título (785 mg, 79% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 11,25 - 10,81 (m, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,96 - 7,57 (m, 1H), 6,88 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,89 (d, J = 64,9 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,74 - 3,57 (m, 3H), 3,14 (s, 2H), 3,11 - 2,98 (m, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,67 - 2,54 (m, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,97 - 1,79 (m, 1H), 1,63 - 1,43 (m, 1H), 1,31 - 1,21 (m, 1H), 1,11 - 0,95 (m, 1H), 0,89 - 0,76 (m, 1H), 0,49 - 0,34 (m, 2H), 0,29 - 0,17 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 541, RT 1,24 minutos (Método 3).

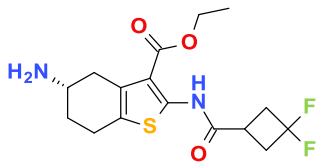
Intermediario 633



(5S)-5-(ter-butoxicarbonilamino)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una suspensión agitada de intermediario 567 (5,00g, 13,28 mmol) en DCM (250 ml) enfriada con un baño de hielo se añadieron piridina (5,4 ml, 66 mmol) y ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (1,85 g, 13,3 mmol). 2,4,6-Tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido (solución 50% en masa en EtOAc) (15 ml, 15 mmol) luego se añadió por medio de un embudo de goteo durante un período de 10 min y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente Después de un total de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 ml) y se agitó durante 5 min luego se diluyó con salmuera (50 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fase) y se concentraron al vacío. La purificación por medio de cromatografía en columna con un gradiente de 0-30% de EtOAc en isohexano proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco (4,53 g, 74% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 11,01 (s, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,28 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,60 (s, 1H), 3,38 (td, J = 8,5, 3,1 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 17,1, 5,4 Hz, 1H), 2,92 – 2,73 (m, 4H), 2,73 – 2,61 (m, 2H), 2,46 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,92 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,66 – 1,51 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 459, RT 1,50 minutos (Método 3).

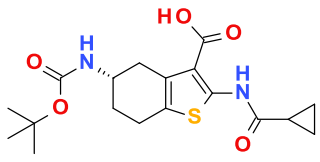
Intermediario 634



(5S)-5-amino-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una semi-solución agitada del intermediario 633 (4,53 g, 9,89 mmol) en DCM anhidro (30 ml) bajo nitrógeno a r.t. se añadió ácido trifluoroacético (10 ml). Después de 1 hr, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se añadieron DCM diluido (100 ml), solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fase) y se concentraron al vacío. La purificación por medio de un cartucho SCX-2 eluyendo con 7 N NH3 en MeOH proporcionó el compuesto del título (3,84 g, 100% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 4,29 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,44 – 3,20 (m, 4H), 3,10 – 2,96 (m, 2H), 2,93 – 2,73 (m, 4H), 2,71 – 2,54 (m, 2H), 2,32 (dt, *J* = 13,9, 6,9 Hz, 1H), 1,99 – 1,81 (m, 1H), 1,60 – 1,39 (m, 1H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 359, RT 1,03 minutos (Método 3)

Intermediario 635

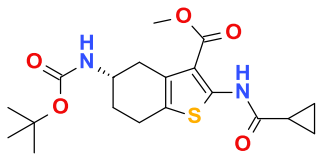


Ácido (5S)-5-(ter-butoxicarbonilamino)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

El Intermediario 26 se separó por SFC quiral (usando una columna IG 250 x 50 mm, 20 µm, eluyendo con 25% de MeOH isocrática en CO_2 supercrítico, 30 ˚C, 360 ml/min, tiempo de corrida de 15 min) para proporcionar el compuesto del título. SFC quiral* RT = 3,36 minutos.

* Se realizó el análisis quiral usando SFC, Lux Cellulose-4 150 x 4,6 mm, 3 µm, eluyendo con 100% isocrático de MeOH con DEA 0,1% en CO_2 supercrítico, 1,5 ml/min, tiempo de corrida 8 min, 30 ˚C, 100 bar.

Intermediario 636

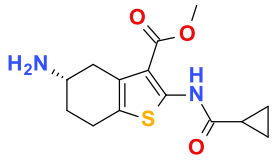


(5S)-5-(ter-butoxicarbonilamino)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de metilo

El Intermediario 635 (2,5 g, 6,6 mmol) se disolvió en MeOH (30 ml) y tolueno (60 ml). Se añadió (trimetilsilil)diazometano 2 M en hexanos (5,3 ml, 11 mmol) se añadió en porciones a la solución agitada a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 15 min. Se añadió (trimetilsilil)diazometano 2 M en hexanos (1,0 ml, 11 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos adicionales. Se añadió AcOH hasta que cesó la efervescencia y los productos

volátiles se evaporaron para suministrar un sólido marrón, que se recristalizó en IPA para suministrar el compuesto del título (2,10 g, 81% de rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-*d*) 11,41 (s, 1H), 4,71 – 4,50 (m, 1H), 4,07 – 3,91 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,14 (dd, *J* = 17,2, 5,4 Hz, 1H), 2,78 – 2,68 (m, 2H), 2,59 (dd, *J* = 17,2, 7,3 Hz, 1H), 2,10 – 1,96 (m, 1H),1,86 – 1,72 (m, 1H), 1,67 (tt, *J* = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 1,17 – 1,10 (m, 2H), 0,94 (dt, *J* = 8,0, 3,4 Hz, 2H)

Intermediario 637

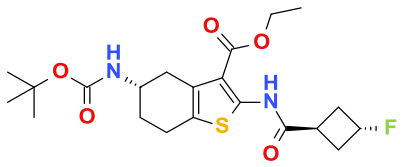


(5S)-5-amino-2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de metilo

El Intermediario 636 (2,1 g, 5,32 mmol) se disolvió en DCM (30 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (6 ml, 79 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se tomó de nuevo en MeOH (5 ml). Después de la disolución en MeOH, el producto precipitó de la solución. El solvente se eliminó bajo vacío y el residuo resultante se suspendió en EtOAc (40 ml). La solución se agitó vigorosamente durante la adición de solución acuosa saturada de K_2CO_3 (15 ml). Después de 15 min, la fase orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4). El solvente luego se eliminó al vacío para suministrar el compuesto del

título (2,5 g, cuantitativo). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 11,12 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,03 – 2,91 (m, 2H), 2,73 – 2,52 (m, 2H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,03 (tt, J = 7,5, 4,9 Hz, 1H), 1,91 – 1,81 (m, 3H), 1,53 – 1,37 (m, 1H), 0,96 – 0,82 (m, 4H).

Intermediario 638

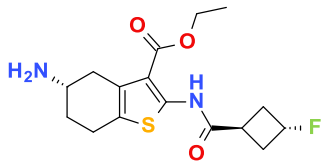


(5S)-5-(ter-butoxicarbonilamino)-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Ácido trans-3-fluorociclobutano-1-carboxílico (1,67 g, 13,4 mmol, 95% en masa) seguido por 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido (15,8 ml, 26,8 mmol, 50% en masa como una solución en EtOAc) se añadieron a una solución del intermediario 567 (5,05 g, 13,4 mmol, 97% en masa) en DCM (100 ml) enfriado a 0 ˚C y bajo nitrógeno. La reacción se agitó durante 20 horas, durante este tiempo el baño de hielo se dejó fundir y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml) y la reacción se agitó durante 10 min adicionales. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml) y esta capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho de separación de fase, se concentraron al vacío y se purificó por cromatografía en

columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexanos) para proporcionar el compuesto del título (5,14 g, 87% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 441, RT 1,46 minutos (Método 33).

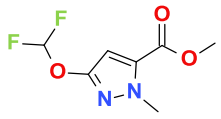
Intermediario 639



(5S)-5-amino-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Ácido trifluoroacético (9,1 ml, 120 mmol) se añadió lentamente a una solución del intermediario 638 (5,14 g, 11,7 mmol) en DCM (29 ml) bajo nitrógeno. La reacción se agitó a r.t. durante 2 horas 15 min y luego se concentró al vacío. El material se redisolvió en DCM (75 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 x 25 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho de separación de fase, se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (3,48 g, 87% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 341, RT 0,95 minutos (Método 33).

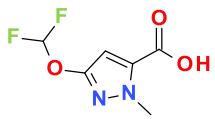
Intermediario 640



5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo

3-Hidroxi-1-metilpirazol-5-carboxilato de metilo (10 g, 60,8 mmol) se disolvió en DMF (200 ml). Se añadió clorodifluoroacetato de sodio (23,2 g, 152 mmol) seguido por carbonato de potasio (25,2 g, 182 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C con agitación bajo N_2 durante la noche. La reacción se enfrió y vertió en agua (200 ml). La mezcla luego se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-25% de EtOAc en isohexanos para proporcionar el compuesto del título (6,41 g, 51% de rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-d) 6,76 (t, J = 73,1 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

Intermediario 641

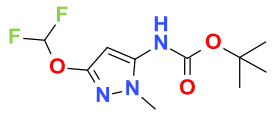


Ácido 5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-carboxílico

El Intermediario 640 (6,4 g, 31 mmol) se diluyó en metanol (130 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (31 ml, 62 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 1,25 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH 1 con HCl 2 M (30 ml). La mezcla de reacción se concentró bajo vacío para eliminar la mayoría del MeOH. La solución acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml) y los extractos orgánicos combinados, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para suministrar el

compuesto del título (5,87 g, 98% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 13,70 (s, 1H), 7,26 (t, J = 73,2 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,99 (s, 3H).

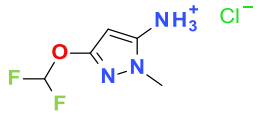
Intermediario 642



N-[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]carbamato de ter-butilo

El Intermediario 641 (6,00 g, 31,2 mmol) se disolvió en alcohol ter-butílico (100 ml, 1100 mmol) y se añadió trietilamina (13,1 ml, 93,7 mmol). La mezcla de reacción se enfrió usando un baño de hielo y se añadió difenilfosforil azida (10,1 ml, 46,8 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. El baño de hielo luego se retiró y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (150 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-40% de EtOAc en isohexanos para proporcionar el compuesto del título (6,1 g, 74% de rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-d) 6,75 (t, J = 73,5 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

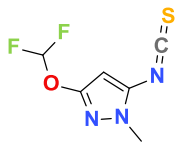
Intermediario 643



Coruro de [5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amonio

El Intermediario 642 (3,0 g, 11,4 mmol) se suspendió en 1,4-dioxano (25 ml) y se añadió ácido clorhídrico (4,0 mol/L) en dioxano (5,7 ml, 23 mmol). La suspensión se agitó durante 45 min. Se añadió metanol (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se almacenó a -21 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se descongeló y se añadió una segunda porción del ácido clorhídrico (4,0 mol/L) en dioxano (5 ml, 20 mmol) y la mezcla de reacción agitada se calentó a 45 °C durante 90 min. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El aceite resultante se agitó vigorosamente con dietil éter (25 ml) durante 15 min. La capa de éter luego se decantó y el aceite residual se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,55 g, cuantitativo). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 8,00 (s, 3H), 7,13 (t, J = 73,9 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 3,44 (s, 3H).

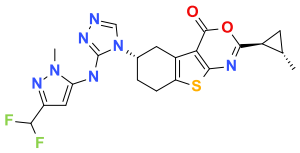
Intermediario 644



3-(difluorometoxi)-5-isotiocianato-1-metil-pirazol

Una solución del Intermediario 643 (2,5 g, 15 mmol) en se añadió agua (25 ml) gota a gota a una mezcla vigorosamente agitada de carbonato de sodio (8,1 g, 77 mmol), DCM (50 ml), agua (25 ml) y tiofósgeno (3,5 g, 31 mmol) a 0 °C. Después de completar la adición, la reacción se agitó a esta temperatura durante 10 min, el baño de hielo luego se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se dividió con cartucho separador de fase. La capa acuosa luego se extrajo con DCM (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-40% de acetato de etilo en isohexanos para suministrar el compuesto del título (1,37 g, 44% de rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-d) 6,76 (t, J = 73,0 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,70 (s, 3H).

Intermediario 645

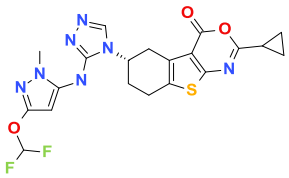


(6S)-6-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[(1S,2S)-2-metilciclopropil]-5,6,7,8-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d][1,3]oxazin-4-ona

El Intermediario 500 (950 mg, 1,9 mmol) se suspendió en DMF (38 ml) y se calentó a 55 °C con agitación antes de la adición de EDC (450 mg, 2,3 mmol). La reacción se calentó a esta temperatura durante 40 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-

100% de EtOAc en isohexano para proporcionar el compuesto del título (770 mg, 82% de rendimiento). δ_H (300 MHz, d-Cloroformo) 7,93 – 7,83 (m, 1H), 6,56 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,20 – 4,85 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (dd, J = 15,8, 6,4 Hz, 1H), 3,23 – 3,02 (m, 2H), 2,94 – 2,80 (m, 1H), 2,47 – 2,18 (m, 3H), 1,73 – 1,57 (m, 2H), 1,53 – 1,41 (m, 1H), 1,24 – 1,17 (m, 3H), 1,03 – 0,91 (m, 1H).

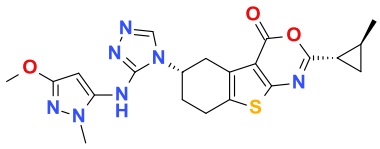
Intermediario 646



(6S)-2-ciclopropil-6-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-5,6,7,8-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d][1,3]oxazin-4-ona

El Intermediario 660 (10,5 g, 2,13 mmol) se suspendió en MeCN (42 ml) y se calentó a 55 °C con agitación antes de la adición de EDC (499 mg, 2,55 mmol). La reacción se calentó a esta temperatura durante 40 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano para proporcionar el compuesto del título (650 mg, 64% de rendimiento). δ_H (300 MHz, d-Cloroformo) 7,54 (s, 1H), 6,79 (t, J = 73,9 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,78 – 4,57 (m, 1H), 3,66 – 3,54 (m, 4H), 3,15 – 2,83 (m, 3H), 2,38 – 2,24 (m, 2H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,33 – 1,06 (m, 4H).

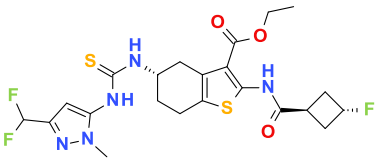
Intermediario 647



(6S)-6-[3-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[(1S,2S)-2-metilciclopropil]-5,6,7,8-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d][1,3]oxazin-4-ona

EDC (20 mg, 0,11 mmol) se añadió a una solución blanca opaca del intermediario 663 (50 mg, 0,11 mmol) en DMF (1,6 ml) bajo una atmósfera de N_2 a 50 ˚C. La mezcla de reacción se agitó a 50 ˚C durante 1,5 h luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. EtOAc (50 ml) se añadió seguido por agua (40 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en hexanos seguido por 0-20% de MeOH en EtOAc para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 66% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 454, RT 1,07 minutos (Método 33).

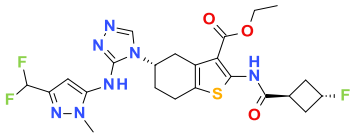
Intermediario 648



(5S)-5-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

El Intermediario 568 (756 mg, 2,94 mmol) se añadió a una solución del intermediario 639 (1,00 g, 2,94 mmol) disuelto en DCM (14,7 ml) bajo aire. La reacción se agitó a r.t. durante 4 horas, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,38 g, 84% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 530, RT 1,35 minutos (Método 33).

Intermediario 649 (SN186283)

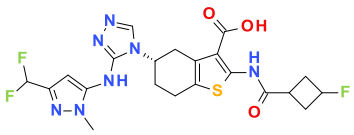


(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Una solución de cloruro de metansulfonilo (0,32 ml, 4,1 mmol) en DCM (1,9 ml) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 648 (1,96 g, 3,69 mmol) y trietilamina (1,6 ml, 11 mmol) en DCM (35 ml) a 0 °C y bajo nitrógeno. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se diluyó con DCM (15 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron al vacío. Este material se disolvió en DMF (19 ml) y se añadió hidrazida del ácido fórmico (244 mg, 4,06 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante 2,5 horas. Se añadió agua (9 ml) seguido por

carbonato de sodio (1,17 g, 11,1 mmol) y la reacción se agitó durante 9 h a 45 °C. La reacción se enfrió a r.t., se añadieron agua (75 ml) y EtOAc (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 30 ml), luego salmuera (30 ml), se pasaron a través de un cartucho de separación de fase, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexanos) seguido también por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 10% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (1,41 g, 71% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 538, RT 2,02 minutos (Método 3).

Intermediario 650

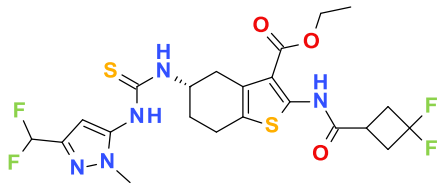


Ácido (5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

Hidróxido de sodio (5,2 ml, 10 mmol, solución acuosa 2 M) se añadió a una solución del intermediario 649 (1,41 g, 2,62 mmol) en THF (26 ml). La reacción se agitó a r.t. durante 22 horas luego a 45 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a r.t. y se concentró parcialmente al vacío para eliminar el solvente orgánico. Se añadieron DCM (30 ml) y agua (30 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se

extrajo con DCM (2 x 30 ml) seguido por 5% de MeOH en DCM (6 x 30 ml). Se añadió 5% de MeOH en EtOAc (100 ml) a la capa acuosa, que luego se acidificó a pH 4-5 con HCl acuoso 2 M (7 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 5% de MeOH en EtOAc (2 x 50 ml), las capas combinadas de 5% de MeOH en EtOAc se lavaron con salmuera (70 ml), se pasaron a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido que se trituró con Et_2O para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (445 mg, 33% de rendimiento). δ_F (282 MHz, Metanol-d4) -113,32 – -113,81 (m), -164,29 – -164,78 (m), -166,68 – -167,12 (m). LCMS $[M+H]^+$ 510, RT 0,84 minutos (Método 33).

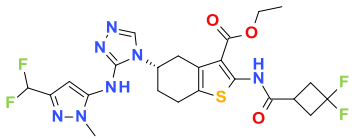
Intermediario 651



(5S)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una solución agitada del Intermediario 634 (1,51 g, 4,21 mmol) en DCM (30 ml) a temperatura ambiente se añadió el intermediario 568 (1,15 g, 4,47 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 40 min. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0-80% de EtOAc en isohexano para proporcionar el compuesto del título (2,29 g, 99% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 548, RT 1,17 minutos (Método 7).

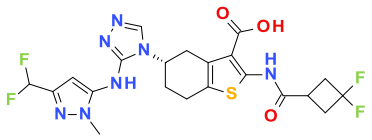
Intermediario 652



(5S)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Se sintetizó de la misma manera que intermediario del Ejemplo 229, usando el intermediario 651 (2,29 g, 4,18 mmol) y estequiometría de reactivos comparable. La purificación por cromatografía en columna eluyendo con 0-80% de EtOAc en isohexano proporcionó el compuesto del título (1,41 g, 55% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 556, RT 2,10 minutos (Método 3).

Intermediario 653

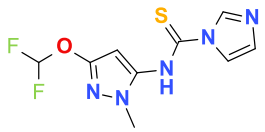


Ácido (5S)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

A una solución agitada del Intermediario 652 (1,18 g, 1,91 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (20 ml) y agua (20 ml) a r.t. se añadió monohidrato de hidróxido de litio (160 mg, 3,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 36 horas luego se diluyó con DCM (50 ml) y agua (30 ml). Se añadió solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y se

formó un precipitado que no se redisolvió después de la adición de agua (20-30 ml). Las fases se separaron y las capas orgánicas se descartaron. La fase acuosa se acidificó con HCl 2 M (20 ml) y se extrajo con una mezcla de EtOAc (100 ml) y MeOH (10 ml). La capa acuosa se re-extrajo con EtOAC (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (693 mg, 1,10 mmol, 58% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 528, RT 0,71 minutos (Método 7).

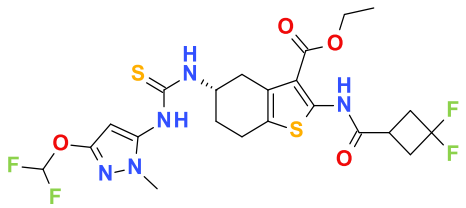
Intermediario 654



N-[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]imidazol-1-carbotioamida

A una suspensión agitada de clorhidrato de 5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-amina (1,00 g, 5,01 mmol) en DCM (15 ml) a temperatura ambiente se añadieron DIPEA (1,3 ml, 7,5 mmol) y 1,1'-tiocarbonildiimidazol (1,05 g, 5,60 mmol). La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS $[M-H]^-$ 272, RT 1,42 minutos (Método 7).

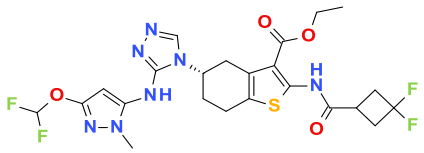
Intermediario 655



(5S)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una solución agitada de intermediario 654 en DCM 0,3 N (16,3 ml g, 5,00 mmol) a temperatura ambiente se añadió el Intermediario 634 (1,68 g, 4,69 mmol). Después de 2 hr, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0-80% de EtOAc en isohexano para proporcionar el compuesto del título (1,63 g, 56% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 564, RT 1,19 minutos (Método 7).

Intermediario 656

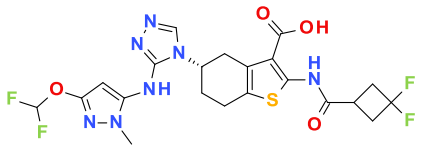


(5S)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 229, usando el intermediario 655 (1,63 g, 2,89 mmol) y estequiometría de reactivos comparable. La purificación por cromatografía en columna eluyendo con 0-80% de EtOAc en isohexano proporcionó el compuesto del título (826 mg, 45% de rendimiento). δ_H (300 MHz, MeOD-d4) 8,22 (s, 1H), 6,89 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,54 (tt, J = 9,7, 5,2 Hz, 1H), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,28 – 4,02 (m, 1H), 3,62 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 3,55 (dt, J = 16,7, 3,7 Hz, 1H), 3,29 – 3,19 (m, 1H), 3,10 – 2,95 (m, 1H), 2,98 – 2,79 (m, 5H),

2,40 – 2,21 (m, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 572, RT 2,17 minutos (Método 3).

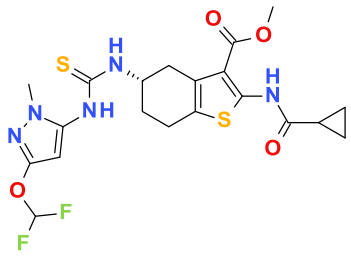
Intermediario 657



Ácido (5S)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

A una solución agitada del Intermediario 656 (825 mg, 1,44 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y agua (12 ml) a r.t. se añadió monohidrato de hidróxido de litio (130 mg, 3,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante la noche luego se diluyó con DCM (50 ml) y agua (30 ml). Se añadió solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (30 ml) y se formó un precipitado. Las fases se separaron, la fase acuosa se re-extrajo con DCM (20 ml) y las capas orgánicas se descartaron. La fase acuosa se acidificó con HCl 2 M (20 ml) y se extrajo con una mezcla de EtOAc (90 ml) y MeOH (10 ml). La capa acuosa se re-extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fase) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (389 mg, 45% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 544, RT 0,69 minutos (Método 7).

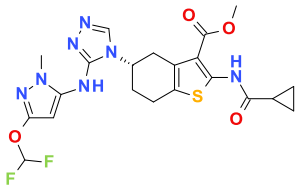
Intermediario 658



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de metilo

A una solución agitada del Intermediario 636 (2,0 g, 6,8 mmol) en DCM (20 ml) se añadió una solución del Intermediario 644 (1,4 g, 6,8 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo en isohexanos para proporcionar el compuesto del título (2,54 g, 75% de rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-d) 11,40 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,78 (t, J = 72,9 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,87 – 4,65 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,24 (dd, J = 17,1, 5,4 Hz, 1H), 2,91 – 2,58 (m, 3H), 2,18 – 1,91 (m, 1H), 1,67 (tt, J = 8,2, 4,5 Hz, 1H), 1,12 (dt, J = 4,6, 3,3 Hz, 2H), 0,97 (dt, J = 8,0, 3,4 Hz, 2H).

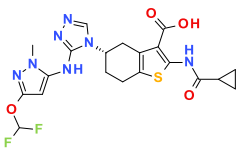
Intermediario 659



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de metilo

Se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 229, usando el intermediario 658 (2,5 g, 5,0 mmol) y estequiometría de reactivos comparable. El producto se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano) para suministrar el compuesto del título (1,5 g, 59% de rendimiento) como un aceite marrón pálido. δ_H (300 MHz, Cloroformo-*d*) 11,42 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,79 (t, *J* = 73,9 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,74 – 4,58 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,43 (dd, *J* = 17,2, 5,7 Hz, 1H), 3,01 – 2,66 (m, 2H), 2,32 – 2,14 (m, 2H), 1,69 (tt, *J* = 7,8, 4,5 Hz, 1H), 1,15 (dt, *J* = 4,4, 3,3 Hz, 2H), 1,03 – 0,90 (m, 2H).

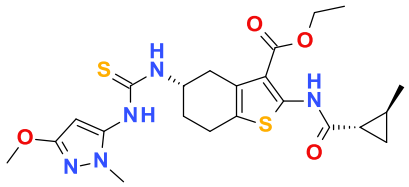
Intermediario 660



Ácido (5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

El Intermediario 659 (1,51 g, 2,98 mmol) se disolvió en THF (25 ml) y se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (5,95 ml, 11,9 mmol). La reacción se calentó a 50 °C con agitación durante 6 h. Los productos volátiles se eliminaron al vacío y la solución acuosa se acidificó a pH~5 con HCl 2 M. Se formó un precipitado púrpura espeso, que se diluyó con agua y filtró, se lavó con dietil éter. El residuo se secó en pistola de vacío (~3 mBar, 50 °C) durante la noche para suministrar el compuesto del título (1,05 g, 71% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 13,24 (s, 1H), 12,04 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,84 – 8,39 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,42 – 6,94 (m, 1H), 5,99 – 5,60 (m, 1H), 4,53 – 4,32 (m, 1H), 3,63 – 3,34 (m, 3H), 2,94 – 2,73 (m, 3H), 2,30 – 2,06 (m, 2H), 1,99 (tt, J = 7,7, 5,2 Hz, 1H), 0,97 – 0,85 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 494, RT 0,96 minutos (Método 26).

Intermediario 661

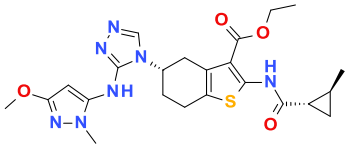


(5S)-5-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)carbamotioilamino]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

1,1'-Tiocarbonildiimidazol (1,70 mg, 9,07 mmol, 95% en masa) seguido por DIPEA (1,45 ml, 8,34 mmol) se añadieron a una solución del intermediario 518 (2,58 mg, 7,56 mmol, 48% en masa en 1,4-dioxano) en DCM (34 ml) bajo aire. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas.

Una solución del Intermediario 496 (2,55g, 7,58 mmol, 96% en masa) en DCM (19 ml) se añadió a la reacción y la agitación continuó durante 3,5 horas adicionales a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexanos) para proporcionar el compuesto del título (2,14 g, 57% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 492, RT 1,32 minutos (Método 33).

Intermediario 662

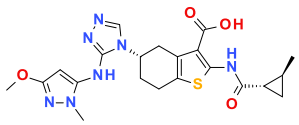


(5S)-5-[3-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Una solución de cloruro de metansulfonilo (0,37 ml, 4,8 mmol) en DCM (3,5 ml) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 661 (2,14 g, 4,35 mmol) y trietilamina (1,8 ml, 13 mmol) en DCM (40 ml) a 0 °C y bajo nitrógeno. La reacción se agitó a 0 °C durante 45 min. La reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron al vacío. Este material se disolvió en DMF (22 ml) y se añadió hidrazida del ácido fórmico (288 mg, 4,79 mmol). La reacción se agitó

a r.t. durante 1,5 horas. Se añadió agua (11 ml) seguido por carbonato de sodio (1,38 g, 13,1 mmol) y la reacción se agitó durante 12 h a 45 °C. La reacción se enfrió a r.t., se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (75 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), luego salmuera (50 ml), se pasaron a través de un cartucho de separación de fase, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexanos luego 0% a 20% de MeOH en EtOAc) seguido por cromatografía en columna flash en sílice adicional (elución por gradiente con 0% a 10% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (800 mg, 37% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 500, RT 1,92 minutos (Método 3).

Intermediario 663

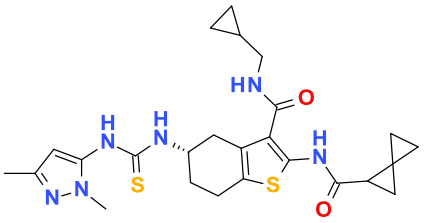


Ácido (5S)-5-[3-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

Monohidrato de hidróxido de litio (135 mg, 3,16 mmol, 98,5% en masa) en agua (4,7 ml) se añadió a una solución del intermediario 662 (790 mg, 1,58 mmol) en THF (4,7 ml) y MeOH (4,7 ml). La reacción se agitó a 45 °C durante 2 horas luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (20 ml) y se concentró parcialmente al vacío para eliminar el

solvente orgánico. Se añadieron EtOAc (50 ml) y agua (30 ml) y las capas se separaron. Se añadió 5% de MeOH en EtOAc (50 ml) a la capa acuosa, mientras que luego se acidificó a pH 2-3 con HCl acuoso 2 M (3,0 ml). La capa acuosa se extrajo con 5% de MeOH en EtOAc (2 x 50 ml), luego 10% de MeOH en DCM (6 x 50 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (90 ml) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (732 mg, 98% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 472, RT 0,79 minutos (Método 33).

Intermediario 664

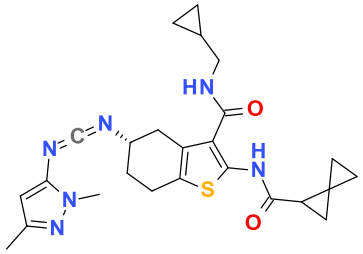


(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)carbamotioilamino]-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del Intermediario 295 (150 mg, 0,42 mmol) en DCM anhidro (6 ml) se añadió una solución de 5-isotiocianato-1,3-dimetil-1H-pirazol (67 mg, 0,44 mmol) en DCM (4 ml) gota a gota bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna flash con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano para suministrar el compuesto del título (209 mg, 84% de rendimiento) como un sólido amarillo. δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,01 (s, 1H), 9,09

(s, 1H), 7,98 – 7,85 (m, 1H), 7,62 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,13 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,07 (dd, J = 15,9, 3,5 Hz, 1H), 2,72 (s, 2H), 2,68 – 2,59 (m, 1H), 2,22 (dd, J = 7,5, 4,3 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,05 – 1,97 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,42 (dd, J = 7,4, 3,6 Hz, 1H), 1,37 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 1,07 – 0,98 (m, 1H), 0,98 – 0,91 (m, 2H), 0,91 – 0,86 (m, 1H), 0,83 – 0,75 (m, 1H), 0,45 – 0,39 (m, 2H), 0,23 (q, J = 4,8 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 513, RT 2,94 minutos (Método 29).

Intermediario 665

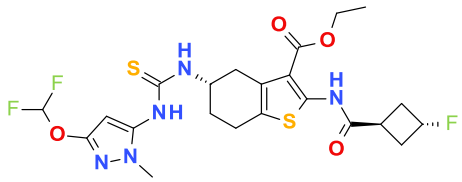


(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)iminometilenamino]-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del Intermediario 644 (209 mg, 0,41 mmol) y trietilamina (0,17 ml, 1,22 mmol) en DCM anhidro (5 ml) se enfrió a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de metansulfonilo (35 µL, 0,45 mmol) y la agitación continuó durante 1,5 horas. Se añadieron trietilamina (0,18 ml, 1,28 mmoL) seguido por cloruro de metansulfonilo (36 µL, 0,47 mmoL) dos veces en intervalos de 45 minutos y después de un total de 4,5 horas, la mezcla se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml), se secó sobre sulfato de

magnesio, se filtró y concentró para suministrar el compuesto del título (200 mg, 75% de rendimiento) como una espuma amarilla. LCMS $[M+H]^+$ 479, RT 3,14 minutos (Método 29).

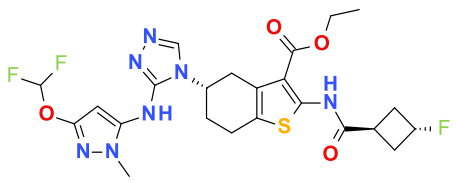
Intermediario 666



(5S)-5-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]carbamotioilamino]-2-[(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una solución agitada de 639 (1,43 g, 4,20 mmol) en DCM (25 ml) se añadió 654 (3,25 g, 3,57 mmol, 30% de pureza) en DCM (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 20 min luego se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 hr. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0-80% de EtOAc en isohexanos para proporcionar el compuesto del título (1,94 g, 83% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 546, RT 1,19 minutos (Método 7).

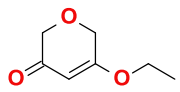
Intermediario 667



(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 229, intermediario 666 (1,94 g, 3,55 mmol) y estequiometría de reactivos comparable. La purificación por cromatografía en columna eluyendo con 0-80% de EtOAc en isohexano proporcionó el compuesto del título (1,20 g, 55% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 554, RT 2,08 minutos (Método 2).

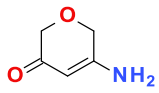
Intermediario 668



3-etoxi-2H-piran-5-ona

2H-Piran-3,5(4H,6H)-diona (1,36 g, 11,6 mmol) se disolvió en EtOH (50 ml) y se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró para eliminar el EtOH y se alcalinizó (pH ~8) con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La solución marrón resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El aceite bruto resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contienen producto se combinaron y se concentraron para suministrar el compuesto del título (331 mg, 20% de rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-*d*) 5,46 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,08 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 3,99 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

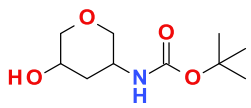
Intermediario 669



3-amino-2H-piran-5-ona

El Intermediario 668 (331 mg, 2,33 mmol) se disolvió en EtOH (25 ml) y la solución se enfrió a -78 °C. Se burbujeó gas amoníaco a través de la solución durante 5 min. El enfriamiento se eliminó, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación bajo una presión positiva de gas N_2. La reacción se agitó durante la noche y luego se concentró al vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-20% de MeOH en DCM. Las fracciones que contienen producto se combinaron y se concentraron para suministrar el compuesto del título (223 mg, 85% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-*d*6) 7,00 (s, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,80 (s, 2H).

Intermediario 670

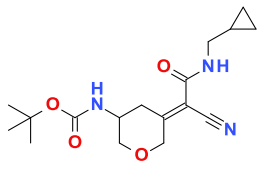


N-(5-hidroxitetrahidropiran-3-il)carbamato de ter-butilo

Una solución del Intermediario 669 (1,50 g, 13 mmol) en EtOH (100 ml) se trató con aluminuro de níquel (1,10 g, 6,6 mmol, suspensión 50% en agua). La reacción se selló en un recipiente de presión de acero inoxidable y se evacuó luego placed bajo H_2 4 bar y se calentó a 60 °C con agitación

durante 3 días. La reacción se enfrió y se desgasificó y la suspensión se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con EtOH (20 ml). La solución etanólica se concentró al vacío para suministrar un sólido oleoso marrón, que se disolvió en una mezcla de TEA (5,5 ml, 40 mmol), DCM (2,5 ml) y dicarbonato de di-ter-butilo (1 mol/L) en THF (9,9 ml, 20 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se filtró para eliminar los sólidos no disueltos y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 30-100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contienen producto se combinaron y se concentraron para suministrar el compuesto del título (741 mg, 26% de rendimiento). δ_H (300 MHz, Cloroformo-*d*) 5,71 – 4,51 (m, 1H), 4,03 – 3,82 (m, 2H), 3,82 – 3,55 (m, 3H), 3,54 – 3,26 (m, 2H), 1,99 – 1,68 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Intermediario 671

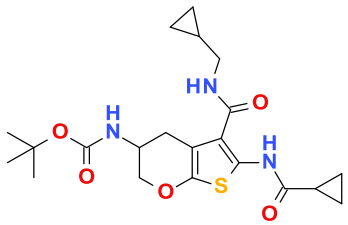


N-[(5E)-5-[1-ciano-2-(ciclopropilmetilamino)-2-oxo-etilidene]tetrahidropiran-3-il]carbamato de ter-butilo

El Intermediario 670 (350 mg, 1,61 mmol) se disolvió en DCM (4 ml) y la solución se enfrió en un baño de hielo bajo una atmósfera de N2 antes de la adición de preyodinano de Dess-Martin (1,02 g, 2,42 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. La reacción se inactivó mediante la adición solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_7$ (1,5 ml) con agitación

vigorosa. Se añadió solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) seguido por porciones de $NaHCO_3$ sólido hasta que se obtuvo el pH 8. La capa orgánica se dividió, y la capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y los solventes se eliminaron al vacío. La cetona bruta resultante se disolvió en THF (10 ml) y se añadieron 2-ciano-N-(ciclopropilmetil)acetamida (510 mg, 3,7 mmol), piridina (530 mg, 6,6 mmol) e isopropóxido de titanio(IV) (3,0 g, 10 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se inactivó con agua (7 ml) con agitación vigorosa. La capa orgánica se dividió y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un tapón de celite y los solventes se eliminaron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contienen producto se combinaron y se concentraron para suministrar el compuesto del título (303 mg, 45% de rendimiento). LCMS $[M-H]^-$ 334, RT 0,88 minutos (Método 7).

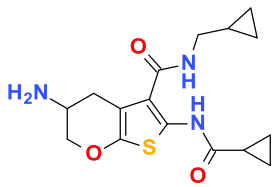
Intermediario 672



N-[6-amino-5-(ciclopropilmetilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-tieno[2,3-b]piran-3-il]carbamato de ter-butilo

A una solución del intermediario 671 (700 mg, 2,09 mmol) en EtOH (7,5 ml) se añadieron morfolina (0,37 ml, 4,17 mmol) y azufre (100 mg, 3,13 mmol). El recipiente se selló y se calentó a 70 °C durante 1 h en un reactor de microondas con agitación. El producto bruto la mezcla se filtró y se concentró para proporcionar un residuo, que se disolvió en una mezcla de DCM (30 ml) y DIPEA (0,43 ml, 2,45 mmol). La solución se agitó antes de la adición gota a gota de cloruro de ciclopropanocarbonilo (125 µL, 1,35 mmol) y la reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se lavó con agua (10 ml) y se pasó a través de un cartucho separador de fases antes de la eliminación de productos volátiles al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-60% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contienen producto se combinaron y se concentraron para suministrar el compuesto del título (317 mg, 50% de rendimiento). δ_H (400 MHz, Cloroformo-*d*) 12,15 (s, 1H), 5,79 – 5,68 (m, 1H), 5,10 – 4,93 (m, 1H), 4,35 – 4,14 (m, 2H), 3,33 – 3,20 (m, 2H), 3,04 (dd, *J* = 14,9, 5,6 Hz, 1H), 2,79 – 2,67 (m, 1H), 1,69 – 1,59 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,18 – 0,97 (m, 3H), 0,96 – 0,82 (m, 2H), 0,64 – 0,54 (m, 2H), 0,32 - 0,20 (m, 2H).

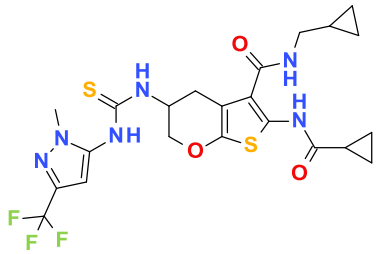
Intermediario 673



3-amino-6-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-3,4-dihidro-2H-tieno[2,3-b]piran-5-carboxamida

El Intermediario 672 (300 mg, 0,69 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró al vacío y el producto bruto se disolvió en MeOH (3 ml) y absorbed en un cartucho SCX2. El producto absorbido se lavó con MeOH (20 ml) y luego se eluyó usando 4 M NH_3 en MeOH (30 ml). El amoníaco metanólico se eliminó al vacío para suministrar el compuesto del título (175 mg, 75% de rendimiento). δ_H (400 MHz, Cloroformo-*d*) 12,08 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,14 (dd, J = 10,5, 2,5 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 10,4, 6,6 Hz, 1H), 3,51 – 3,44 (m, 1H), 3,25 (dd, J = 7,1, 5,3 Hz, 2H), 3,05 (dd, J = 14,6, 5,6 Hz, 1H), 2,59 (dd, J = 15,3, 5,4 Hz, 1H), 2,53 – 1,81 (m, 2H), 1,63 (tt, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 1,15 – 0,99 (m, 3H), 0,88 (dq, J = 7,3, 4,1 Hz, 2H), 0,63 – 0,48 (m, 2H), 0,29 – 0,20 (m, 2H).

Intermediario 674



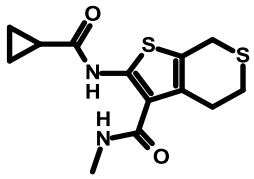
6-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]carbamotioilamino]-3,4-dihidro-2H-tieno[2,3-b]piran-5-carboxamida

A una solución agitada del Intermediario 673 (175 mg, 0,52 mmol) en DCM (3,5 ml) se añadió una solución del

Intermediario 262 (113 mg, 0,559 mmol) en DCM (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se cargó seco en sílice y se purificó por cromatografía en columna con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contienen producto se combinaron y se concentraron para suministrar el compuesto del título (215 mg, 75,9% de rendimiento). δ_H (400 MHz, Cloroformo-*d*) 11,97 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,84 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,24 – 5,10 (m, 1H), 4,49 – 4,37 (m, 1H), 4,16 – 4,11 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,25 (dddd, *J* = 43,4, 13,7, 7,2, 5,1 Hz, 2H), 3,08 – 2,96 (m, 2H), 1,58 – 1,48 (m, 1H), 1,16 – 0,80 (m, 5H), 0,67 – 0,53 (m, 2H), 0,36 – 0,18 (m, 2H).

EJEMPLOS

EJEMPLO 1



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-metil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]tiopiran-3-carboxamida

A 2-amino-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]tiopiran-3-carboxilato de etilo [173281-01-1] (237 mg, 0,97 mmol) disuelto en DCM (10 ml) se añadió DIPEA (0,436 ml, 2,5 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,093 mmol, 1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante el fin de semana. A la mezcla de reacción se añadió agua (5 ml) y la mezcla se agitó rápidamente durante 10 minutos antes de la filtración a través de un cartucho de separación de fase y concentración *al vacío* para producir *2-*

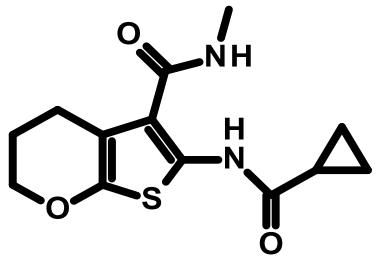
(ciclopropanocarbonilamino)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]tiopiran-3-carboxilato de etilo bruto que se llevó a la etapa de hidrólisis del éster.

Al producto bruto *2-(ciclopropanocarbonilamino)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]tiopiran-3-carboxilato de etilo* (140 mg, 0,45 mmol) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (64 mg, 1,52 mmol), 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 3 h bajo nitrógeno. Se añadió hidróxido de litio adicional (62 mg, 1,47 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante la noche bajo nitrógeno. La reacción se acidificó con solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M y la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar *ácido 2-(ciclopropanocarbonilamino)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]tiopiran-3-carboxílico*.

Al ácido *2-(ciclopropanocarbonilamino)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]tiopiran-3-carboxílico* se añadió DCM (14 ml), EDCI (235 mg, 1,19 mmol) disuelto en DCM (6 ml) y metilamina 2,0 M en THF (0,9 ml). A la reacción se añadió metilamina (0,9 ml), DIPEA (0,32 mmol, 1,81 mmol) y DMF (4 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a r.t. bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 20% de EtOAc/isohexano a 100% de EtOAc/isohexano seguido por 100% de DCM a 20% de MeOH/DCM) para proporcionar el producto (37 mg) que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto d*el *título* (22 mg, 7,6%) como un sólido blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 11,02 (s, 1H), 7,68 (d, *J* 4,9 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,77

(s, 4H), 2,69 (d, *J* 4,6 Hz, 3H), 1,87 (q, *J* 7,2, 6,4 Hz, 1H), 0,94 – 0,66 (m, 4H).

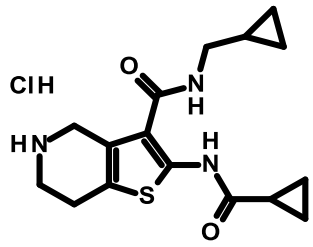
EJEMPLO 2



6-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-metil-3,4-dihidro-2*H*-tieno[2,3-*b*]piran-5-carboxamida

Al *intermediario 3* (206 mg, 0,77 mmol) en DCM (20 ml) se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (182 mg, 1,19 mmol) seguido por metilamina 2 M en THF (0,75 ml, 1,5 mmol), seguido por EDCI (199 mg, 1,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. bajo nitrógeno durante 3 h antes de dividir entre agua (30 ml) y DCM (30 ml). La capa acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml). La capa orgánica se separó, se filtró a través de un cartucho de separación de fase y se concentró *al vacío* para producir un sólido marrón pálido que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 20% de EtOAc/isohexano ato 100% de EtOAc) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (153 mg, 71%) como un sólido blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 11,40 (s, 1H), 7,49 – 7,29 (m, 1H), 4,14 (t, *J* 5,0 Hz, 2H), 2,76 (d, *J* 4,6 Hz, 3H), 2,62 (t, *J* 6,4 Hz, 2H), 2,04 – 1,76 (m, 3H), 0,92 – 0,76 (m, 4H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 250,8, RT 1,563 minutos, 94,2% de pureza (*Método 3*).

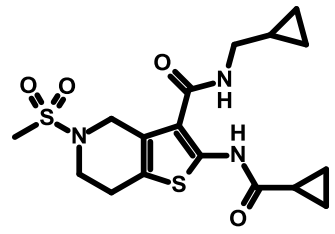
EJEMPLO 3



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-*c*]piridin-3-carboxamida; clorhidrato

El *intermediario 8* (0,87 g, 2,08 mmol) se disolvió en solución de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (20 ml) y la reacción se agitó a r.t. durante 16 h. Además se añadió solución de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (6 ml) y la reacción se agitó a r.t. durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (820 mg, 111%) como un sólido blancuzco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 10,73 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), 7,87 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 3,96 (q, *J* 6,4, 4,3 Hz, 2H), 3,13 (d, *J* 6,4 Hz, 2H), 2,90 (dd, *J* 6,9, 5,6 Hz, 2H), 2,70 (t, *J* 6,0 Hz, 2H), 1,81 – 1,71 (m, 1H), 0,91 – 0,73 (m, 1H), 0,73 – 0,55 (m, 4H), 0,26 – 0,16 (m, 2H), 0,08 – -0,08 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 320,8, RT 1,008 minutos (método 6140, pH 3 *Método 2*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 320,8, RT 1,372 minutos (*Método 3*).

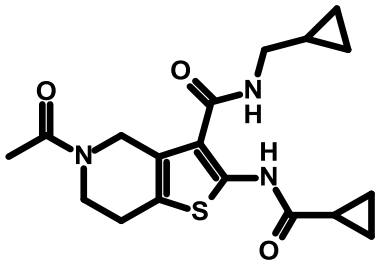
EJEMPLO 4



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-5-metilsulfonil-6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-3-carboxamida

Ejemplo 3 (56 mg, 0,16 mmol) se disolvió en DCM (6,6 mg, 78,0 mmol) y DIPEA (51,1 mg, 0,39 mmol) y cloruro de metansulfonilo [124-63-0] (23,5 mg, 0,20 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con agua, se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fase y el filtrado se evaporó *al vacío*. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente 30-100% de EtOAc/hexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (48 mg, 77%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 398,6, RT 1,779 minutos (*Método 3*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 398,7, RT 1,848 minutos (*Método 2*).

EJEMPLO 5

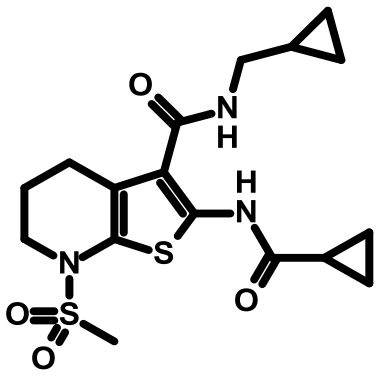


5-Acetil-2-(ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-3-carboxamida

Ejemplo 3 (56 mg, 0,16 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y DIPEA (51 mg, 0,39 mmol) y cloruro de acetilo (16 mg, 0,20 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con agua, se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fase y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el

producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 30-100% de EtOAc/hexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (37 mg, 65%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,07 – 10,83 (m, 1H), 7,97 – 7,75 (m, 1H), 4,57 (d, *J* 2,0 Hz, 2H), 3,78 – 3,62 (m, 2H), 3,16 (q, *J* 5,5 Hz, 2H), 2,81 – 2,70 (m, 1H), 2,70 – 2,61 (m, 1H), 2,14 – 2,02 (m, 3H), 2,00 – 1,86 (m, 1H), 1,14 – 1,00 (m, 1H), 0,94 – 0,77 (m, 4H), 0,52 – 0,36 (m, 2H), 0,28 – 0,18 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 362,8, RT 1,406 minutos (*Método 3*). LCMS $[M-H]^-$ 360,0, RT 1,661 minutos (*Método 2*).

EJEMPLO 6

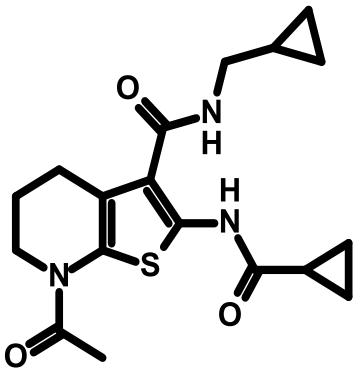


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-7-metilsulfonil-5,6-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*b*]piridin-3-carboxamida

El *intermediario 12* (75 mg, 0,21 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y DIPEA (68 mg, 0,53 mmol) y cloruro de metansulfonilo [124-63-0] (32 mg, 0,27 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con agua, se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fase y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por

gradiente 30-100% de EtOAc/hexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (58 mg, 69%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 10,91 (s, 1H), 7,58 (t, *J* 5,7 Hz, 1H), 3,49 – 3,39 (m, 2H), 2,98 – 2,86 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,48 (t, *J* 6,4 Hz, 2H), 1,76 – 1,64 (m, 3H), 0,88 – 0,77 (m, 1H), 0,69 – 0,55 (m, 4H), 0,28 – 0,18 (m, 2H), 0,07 – -0,04 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 398,6, RT 1,956 minutos (*Método 3*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 398,6, RT 1,991 minutos (*Método 2*).

EJEMPLO 7

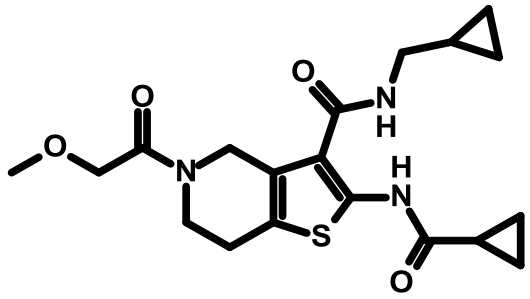


7-Acetil-2-(ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-5,6-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*b*]piridin-3-carboxamida

El *intermediario 12* (75 mg, 0,21 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y DIPEA (68 mg, 0,53 mmol) y cloruro de acetilo (22 mg, 0,27 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h. La mezcla se lavó con agua, se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fase y el filtrado se concentró *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente 30-100% de EtOAc/hexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (60 mg, 79%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 10,71 (s, 1H), 7,46

(t, *J* 5,7 Hz, 1H), 3,58 – 3,50 (m, 2H), 2,91 (t, *J* 6,2 Hz, 2H), 2,49 (t, *J* 6,2 Hz, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,71 (s, 2H), 1,65 – 1,57 (m, 1H), 0,87 – 0,72 (m, 1H), 0,63 – 0,54 (m, 4H), 0,25 – 0,15 (m, 2H), 0,05 – -0,07 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 362,8, RT 1,744 minutos (*Método 3*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 362,8, RT 1,797 minutos (*Método 2*).

EJEMPLO 8

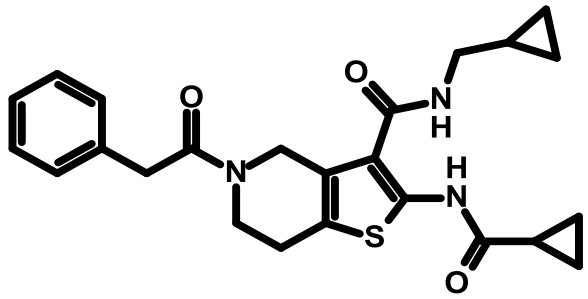


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-5-(2-metoxiacetil)-6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-3-carboxamida

Al *ejemplo 3* (36 mg, 0,10 mmol) y N,N-(diisopropil)aminometilpoliestireno (40 mg, 3,53 mmol/g, 0,30 mmol) en DCM (0,8 ml) se añadió cloruro de metoxiacetilo (14 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de metoxiacetilo (11 mg, 0,10 mmol) y se agitó durante 4 h a r.t. antes de la adición de cloruro de metoxiacetilo adicional (11 mg, 0,10 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. To la muestra se añadió N,N-(diisopropil)aminometilpoliestireno (40 mg, 3,53 mmol/g, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó a r.t. durante 2 h luego se añadió MP-trisamina (55 mg, 0,21 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a r.t. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con MeCN y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto bruto que se purificó por HPLC de fase inversa

(básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,011 g, 27%). LCMS $[M+H]^+$ 391,2, RT 3,77 minutos (*Método 8*).

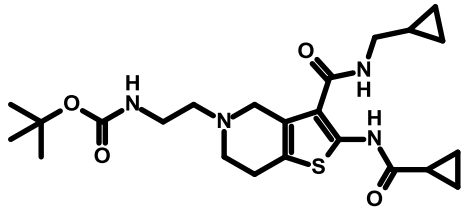
EJEMPLO 9



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-5-(2-fenilacetil)-6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-3-carboxamida

Al *ejemplo 3* (36 mg, 0,10 mmol) y N,N-(diisopropil)aminometilpoliestireno (40 mg, 3,53 mmol/g, 0,30 mmol) en DCM (0,8 ml) se añadió cloruro de fenilacetilo (20 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de fenilacetilo adicional (16 mg, 0,10 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. A la muestra se añadió N,N-(diisopropil)aminometilpoliestireno (40 mg, 3,53 mmol/g, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó a r.t. durante 2 h luego se añadió MP-trisamina (55 mg, 0,21 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a r.t. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con MeCN y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto bruto que se purificó por HPLC de fase inversa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,0087 g, 20%). LCMS $[M+H]^+$ 437,2, RT 4,48 minutos (*Método 8*).

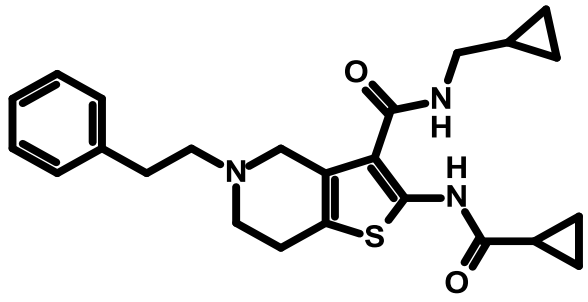
EJEMPLO 10



N-[2-[2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-5-il]etil]carbamato de *ter*-butilo

To *ejemplo 3* (36 mg, 0,10 mmol) en THF (1 ml) y EtOH (0,5 ml) se añadió MP-carbonato (75 mg, 0,25 mmol, 3,36 mmol/g). La mezcla se agitó durante 1 h a r.t., se filtró y se lavó con EtOH (2 x 200 µL). Al filtrado se añadió N-Boc-2-aminoacetaldehído [89711-08-0] (20 mg, 0,13 mmol), MP-cianoborohidruro (100 mg, 0,25 mmol, 2,49 mmol/g) y ácido acético (0,1 ml, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con EtOH y el filtrado se concentró *al vacío* en la mezclad de reacción. A la mezcla de reacción se añadió DCM (1 ml) y una porción de la mezcla de reacción que contiene el producto (20 mg, 0,043 mmol) se eliminó y se purificó por HPLC de fase inversa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (4,4 mg, 9,5%). LCMS $[M+H]^+$ 463,1, RT 4,67 minutos, 95,55% de pureza (*Método 9*).

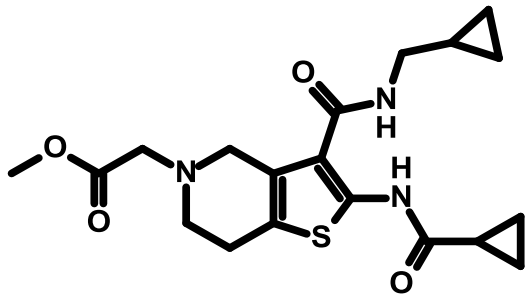
EJEMPLO 11



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-5-(2-feniletil)-6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-3-carboxamida

To *ejemplo 3* (36 mg, 0,10 mmol) en THF (1 ml) y EtOH (0,5 ml) se añadió MP-carbonato (75 mg, 0,25 mmol, 3,36 mmol/g). La mezcla se agitó durante 1 h a r.t., se filtró y se lavó con EtOH (2 x 200 µL). Al filtrado se añadió fenilacetaldehído [122-78-1] (14 mg, 0,12 mmol), MP-cianoborohidruro (100 mg, 0,25 mmol, 2,49 mmol/g) y ácido acético (0,1 ml, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con EtOH y el filtrado se concentró *al vacío* en la reacción para proporcionar el producto que se purificó por HPLC de fase inversa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (4,1 mg, 10%). LCMS $[M+H]^+$ 424,19, RT 5,10 minutos, 95,60% de pureza (*Método 9*).

EJEMPLO 12

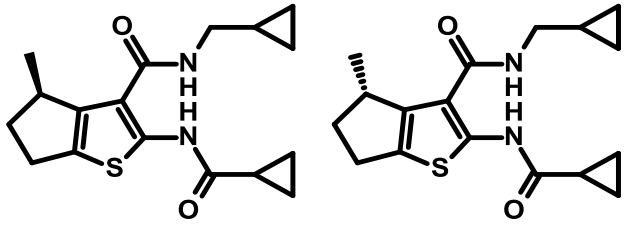


2-[2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-5-il]acetato de metilo

Al *ejemplo 3* (36 mg, 0,100 mmol) en THF (1 ml) y EtOH (0,5 ml) se añadió MP-carbonato (75 mg, 0,25 mmol, 3,36 mmol/g). La mezcla se agitó durante 1 h a r.t., se filtró y se lavó con EtOH (2 x 200 µL). Al filtrado se añadió glioxilato de metilo (11 mg, 0,12 mmol), MP-cianoborohidruro (100 mg, 0,25 mmol, 2,49 mmol/g) y ácido acético (0,1 ml, 2 mmol).

La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con EtOH y el filtrado se concentró *al vacío.* Reacción la mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,0048 g, 12%). LCMS $[M+H]^+$ 376,205, RT 2,93 minutos, 100% de pureza (*Método 20*).

EJEMPLO 13 y EJEMPLO 14



Ejemplo 13

(4*R*)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofeno-3-carboxamida

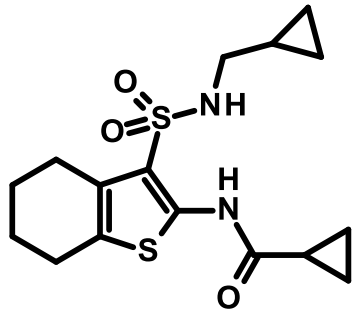
Ejemplo 14

(4*S*)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofeno-3-carboxamida

Los 2 enantiómeros del *intermediario 15* se separaron por cromatografía preparativa quiral (Chiralpak IC, 200 ml/min 1:1 hexano:iPrOH) para proporcionar dos isómeros *Isómero A, ejemplo 13 e Isómero B, ejemplo 14.* La estereoquímica absoluta de los dos isómeros se asignó arbitrariamente. *Isómero A, ejemplo 13* se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 20 – 80% de EtOAc/hexano) y se liofilizó a partir de MeCN/agua para proporcionar *isómero A, ejemplo 13* (6,5 mg, 20%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,44 (s, 1H), 7,19 (t, *J* 5,9 Hz, 1H), 3,33 (t, *J* 7,3 Hz, 1H), 3,14 – 3,08 (m,

1H), 2,73 (ddd, *J* 13,6, 7,0, 5,1 Hz, 1H), 2,68 – 2,53 (m, 1H), 2,53 – 2,41 (m, 1H), 2,39 – 2,29 (m, 1H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 1,67 – 1,56 (m, 1H), 0,88 – 0,73 (m, 4H), 0,68 – 0,54 (m, 4H), 0,24 – 0,08 (m, 2H), 0,06 – -0,08 (m, 2H). *Isómero B, ejemplo 14* (11 mg, 34%). δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,44 (s, 1H), 7,19 (t, *J* 5,9 Hz, 1H), 3,33 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 3,15 – 3,08 (m, 1H), 2,79 – 2,67 (m, 1H), 2,68 – 2,54 (m, 1H), 2,53 – 2,40 (m, 1H), 2,39 – 2,29 (m, 1H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 1,66 – 1,56 (m, 1H), 0,89 – 0,77 (m, 4H), 0,67 – 0,54 (m, 4H), 0,22 – 0,13 (m, 2H), 0,00 (dd, *J* 4,5, 2,2 Hz, 2H).

EJEMPLO 15

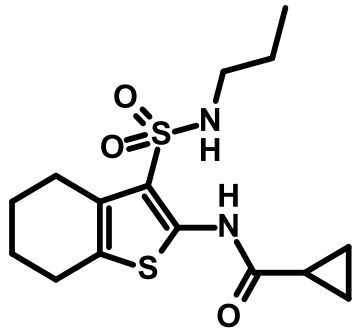


N-[3-(Ciclopropilmetilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una suspensión del *intermediario 17* (500 mg, 2,26 mmol) en DCM (7 ml) enfriado en un baño de hielo se añadió ácido clorosulfónico (1,33 g, 11,30 mmol) gota a gota durante 1 minuto. Los sólidos se disolvieron y la reacción se agitó en el baño de hielo durante 2,5 h seguido por 18 horas a r.t. La reacción bruta se dividió por la mitad y a esta mezcla se añadió lentamente ciclopropilmetilamina (803 mg, 11,30 mmol) gota a gota. Después de 10 minutos la reacción se vertió en EtOAc, se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M (2 x) y solución saturada de bicarbonato

de sodio (2 x). La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío* para producir producto bruto como una goma marrón que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-25% de EtOAc/heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (65 mg, 16%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 10,45 (s, 1H), 7,84 (t, *J* 5,9 Hz, 1H), 2,75 – 2,63 (m, 4H), 2,58 (d, *J* 5,5 Hz, 2H), 1,89 (ddd, *J* 12,4, 7,7, 4,7 Hz, 1H), 1,72 (m, 4H), 0,94 – 0,83 (m, 4H), 0,80 – 0,70 (m, 1H), 0,41 – 0,29 (m, 2H), 0,13 – 0,01 (m, 2H).

EJEMPLO 16

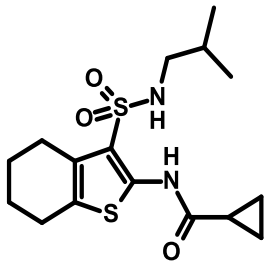


N-[3-(Propilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una suspensión del *intermediario 17* (2,1 g, 9,49 mmol) en DCM (30 ml) enfriado en un baño de hielo se añadió ácido clorosulfónico (3,35 g, 28,5 mmol) gota a gota durante 1 minuto. Los sólidos se disolvieron y la reacción se agitó en un baño de hielo durante 2,5 h seguido por 18 h a r.t. La mezcla de reacción que contiene *cloruro de 2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-sulfonil* se dividió y utilizó bruto. A una solución agitada rápidamente de *cloruro de 2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-*

3-sulfonilo (430 mg, 1,35 mmol) en DCM (4 ml) a r.t. se añadió lentamente *n*-propilamina (642 mg, 10,8 mmol) durante 1 minuto. Después de 10 minutos la reacción se vertió en EtOAc y se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M (2 x) seguido por solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x). La mezcla se secó, se filtró y se concentró *al vacío* para producir el material bruto como goma marrón que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-20% de EtOAc/heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (60 mg, 13%) como espuma incolora. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 10,43 (s, 1H), 7,68 (d, *J* 5,2 Hz, 1H), 2,74 (q, *J* 6,7 Hz, 2H), 2,64 (t, *J* 4,8 Hz, 2H), 2,59 (d, *J* 5,6 Hz, 2H), 1,89 (ddd, *J* 12,4, 7,8, 4,7 Hz, 1H), 1,72 (d, *J* 5,2 Hz, 4H), 1,38 (h, *J* 7,3 Hz, 2H), 0,94 – 0,85 (m, 4H), 0,79 (t, *J* 7,4 Hz, 3H).

EJEMPLO 17

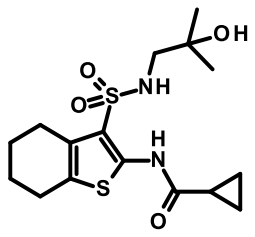


N-[3-(Isobutilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una suspensión del *intermediario 17* (2,1 g, 9,49 mmol) en DCM (30 ml) enfriada en un baño de hielo se añadió ácido clorosulfónico (3,35 g, 28,5 mmol) gota a gota durante 1 minuto. Los sólidos se disolvieron y la reacción se agitó en un baño de hielo durante 2,5 h seguido por 18 h a r.t. La mezcla de reacción que contiene *cloruro de 2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-*

3-sulfonilo se dividió y se utilizó bruto. A una solución agitada rápidamente de *cloruro de 2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-sulfonilo* (430 mg, 1,35 mmol) en DCM (4 ml) a r.t. se añadió lentamente 2-metilpropan-1-amina [78-81-9] (787 mg, 10,8 mmol) durante 1 minuto. Después de 10 minutos la reacción se vertió en DCM (20 ml) y se lavó con agua (20 ml) seguido por solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (2 x 15 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 15 ml). La mezcla se secó, se filtró y el solvente se eliminó al vacío para producir el material bruto como una goma marrón que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-20% de EtOAc/heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (85 mg, 18%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 10,42 (s, 1H), 7,71 (t, *J* 6,0 Hz, 1H), 2,65 (t, *J* 5,0 Hz, 2H), 2,59 (t, *J* 6,4 Hz, 4H), 1,92 – 1,85 (m, 1H), 1,75 – 1,68 (m, 4H), 1,62 (dq, *J* 13,4, 6,7Hz, 1H), 0,94 – 0,86 (m, 4H), 0,80 (d, *J* 6,7 Hz, 6H).

EJEMPLO 18

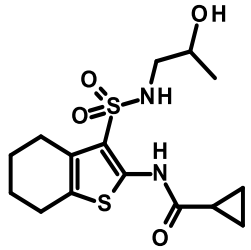


N-[3-[(2-Hidroxi-2-metil-propil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una suspensión del *intermediario 17* (1,2 g, 5,42 mmol) en MeCN (24 ml) enfriada en un baño de hielo se añadió ácido clorosulfónico (1,60 g, 13,6 mmol) gota a gota durante 1 minuto. Los sólidos se disolvieron a una solución marrón y

la reacción se agitó a r.t. durante 10 minutos seguido por 2 h a 60 °C. La reacción se dividió en 6 porciones iguales y se utilizó bruto en las reacciones posteriores. A una solución agitada rápidamente de cloruro de 2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-sulfonilo (289 mg, 0,90 mmol) en MeCN (4 ml) a r.t. se añadió lentamente 1-amino-2-metilpropan-2-ol (509 mg, 5,42 mmol) durante 1 minuto. Después de 10 minutos la reacción se vertió en EtOAc, se lavó con agua y solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M (2 x) y se secó ($MgSO_4$). La mezcla se filtró y el solvente se eliminó *al vacío* para producir el producto bruto como un sólido marrón claro que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-60% de EtOAc/heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (162 mg, 48%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 10,41 (s, 1H), 7,51 (t, *J* 6,0 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 2,69 (d, *J* 6,0 Hz, 2H), 2,65 (t, *J* 5,7 Hz, 2H), 2,58 (d, *J* 5,6 Hz, 2H), 1,88 (td, *J* 7,7, 3,9 Hz, 1H), 1,77 – 1,66 (m, 4H), 1,04 (s, 6H), 0,95 – 0,84 (m, 4H).

EJEMPLO 19

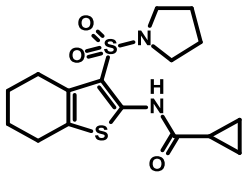


N-[3-(2-Hidroxipropilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

El método para el *ejemplo 18* utilizó 1-amino-2-propanol (416 mg, 5,42 mmol) que sustituye a 1-amino-2-metilpropan-2-ol para proporcionar el *compuesto d*el *título* (173 mg,

53%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 10,42 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,71 (d, *J* 4,7 Hz, 1H), 3,60 (dt, *J* 10,8, 6,1 Hz, 1H), 2,78 – 2,66 (m, 2H), 2,66 – 2,62 (m, 2H), 2,59 (d, *J* 5,7 Hz, 2H), 1,88 (ddd, *J* 12,4, 7,7, 4,7 Hz, 1H), 1,78 – 1,66 (m, 4H), 1,00 (d, *J* 6,2 Hz, 3H), 0,96 – 0,85 (m, 4H).

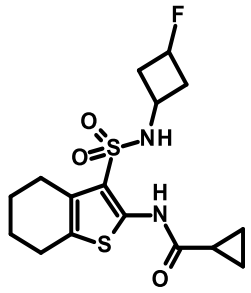
EJEMPLO 20



N-(3-Pirrolidin-1-ilsulfonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il)ciclopropanocarboxamida

El ácido clorosulfónico (25 µL, 0,37 mmol) se añadió gota a gota a una suspensión del *intermediario 17* (33 mg, 0,15 mmol) en MeCN (1 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 0,5 h y luego se calentó a 60 °C en un vial sellado durante 1,5 h. La solución resultante se enfrió a r.t. y se añadió gota a gota pirrolidina (43 mg, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante la noche y la mezcla se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con DCM (2 ml) y se lavó con agua (2 ml). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con DCM adicional (2 x 2 ml). Las capas orgánicas se combinaron y la mezcla se concentró *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por HPLC de fase inversa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,015 g, 28%). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 355,1137, RT 5,5 minutos (*Método 20*).

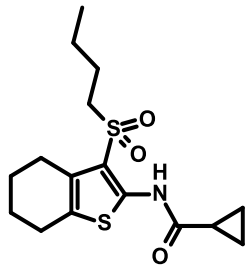
EJEMPLO 21



N-[3-[(3-Fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

El método para el Ejemplo *20* utilizó 3-fluorociclobutanamina (56 mg, 0,63 mmol) que sustituye a pirrolidina para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,0081 g, 15%). LCMS (ES+) [M+H]+ 373,1049, RT 5,15 minutos (*Método 20*)

EJEMPLO 22

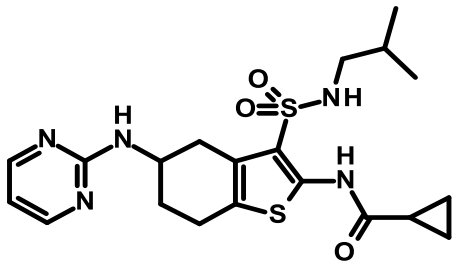


N-(3-Butilsulfonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il)ciclopropanocarboxamida

A una solución del *intermediario 23* (32 mg, 0,12 mmoL) y trietilamina (0,024 ml, 0,18 mmoL) en DCM (5 ml) enfriada 0 °C, se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,014 ml, 0,15 mmoL) y la solución se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h antes de la adición de DMAP (cantidad catalítica) y la agitación continuó a r.t. durante 1 h. Se añadieron trietilamina (0,024 ml, 0,18 mmoL) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,028 ml, 0,3 mmoL) y la mezcla de reacción se calentó a

40 °C. La mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana a r.t., se diluyó con DCM (15 ml) y solución saturada de cloruro de amonio (10 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por HPLC de fase inversa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (19 mg, 45%). δ_H (250 MHz, Cloroformo-*d*) 10,68 (s, 1H), 3,16 – 3,02 (m, 2H), 2,78 – 2,57 (m, 4H), 1,90 – 1,76 (m, 4H), 1,77 – 1,68 (m, 2H), 1,68 – 1,55 (m, 1H), 1,53 – 1,33 (m, 2H), 1,19 – 1,08 (m, 2H), 1,02 – 0,88 (m, 5H).

EJEMPLO 23

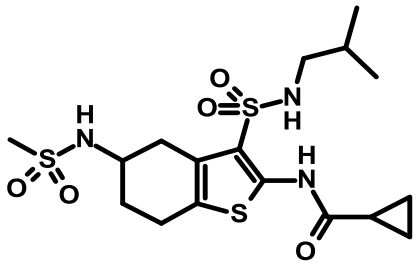


N-[3-(Isobutilsulfamoil)-5-(pirimidin-2-ilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

Al *intermediario 28* (194 mg, 0,52 mmol) y 2-bromopirimidina (144 mg, 0,91 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió DIPEA (0,4 ml, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4,5 h y luego a r.t. durante la noche. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6,5 h y luego a r.t. durante el fin de semana. A la mezcla de reacción se añadió EtOAc (100 ml) y la mezcla se lavó con solución saturada de cloruro de amonio (3 x 50 ml) y se secó ($MgSO_4$). La mezcla se filtró, se concentró *al vacío* para producir un aceite marrón que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice

(elución por gradiente con DCM/MeOH/NH_4OH 99,5/0,5/0,05 a 90/10/1) y cromatografía preparativa (elución con una mezcla de 95/5/0,5 DCM/MeOH/NH_4OH) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (10 mg, 4%) como un sólido amarillo. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 448,17, RT 2,59 minutos 84,25% de pureza (*Método 9*).

EJEMPLO 24

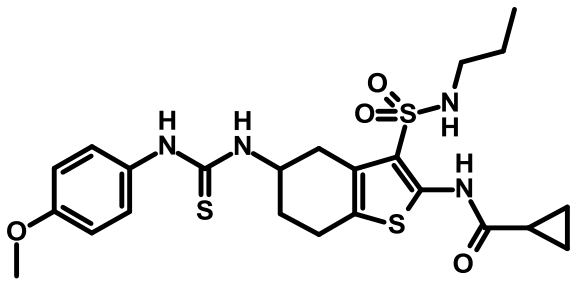


N-[3-(Isobutilsulfamoil)-5-(metansulfonamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

Se añadió gota a gota ácido clorosulfónico (143 µl, 2,14 mmol) a una suspensión del *intermediario 30* (270 mg, 0,85 mmol) en MeCN (21 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó a r.t. durante 0,5 h y luego se calentó a 50 °C en tubo sellado durante 3 h. El cloruro de sulfonilo bruto se dividió en tres y se usó para la formación de sulfonamida. A una solución de *cloruro de 2-ciclopropanoamido-5-metansulfonamido-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-sulfonilo* (116 mg, 0,28 mmol) en MeCN (6 ml) se añadió 2-metilpropan-1-amina (0,22 ml, 2,24 mmol) gota a gota y reacción la mezcla se agitó a r.t. durante 2 h. El solvente se eliminó *al vacío* y la mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua, solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera. Las fases orgánicas se

secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa (pH bajo) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (43,5 mg, 34%) como un sólido blancuzco. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 3,76 – 3,69 (m, 1H), 3,20 (dd, *J* 16,7, 5,3 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,86 – 2,75 (m, 2H), 2,74 – 2,63 (m, 3H), 2,18 – 2,11 (m, 1H), 1,92 – 1,82 (m, 1H), 1,82 – 1,76 (m, 1H),1,74 – 1,65 (m, 1H), 1,04 – 0,96 (m, 4H), 0,90 – 0,85 (m, 6H).

EJEMPLO 25

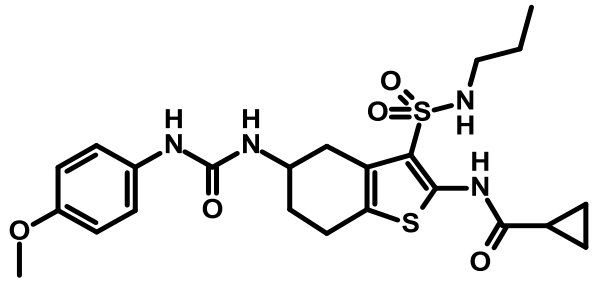


N-[5-[(4-Metoxifenil)carbamotioilamino]-3-(propilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

1-Isotiocianato-4-metoxi-benceno (31 mg, 0,19 mmol) se añadió a una solución del *intermediario 31* (45 mg, 0,13 mmol) disuelto en DCM (1 ml). La reacción se agitó a r.t. durante 5 h y la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por HPLC de fase inversa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (15 mg, 23%) como un polvo blancuzco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,43 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,96 – 6,81 (m, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,12 (dd, *J* = 16,9, 5,2 Hz, 1H), 2,74 (q, *J* = 7,3 Hz, 4H), 2,58 (dd, *J* = 16,8, 8,3 Hz, 1H), 2,03 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 1,95 – 1,74 (m, 2H),

1,39 (h, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,99 – 0,84 (m, 4H), 0,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 523,15, RT 2,52 minutos, 100,0% de pureza (*Método 7*). LCMS $[M+H]^+$ 523,14, RT 2,62 minutos, 98,15% de pureza (*Método 9*).

EJEMPLO 26

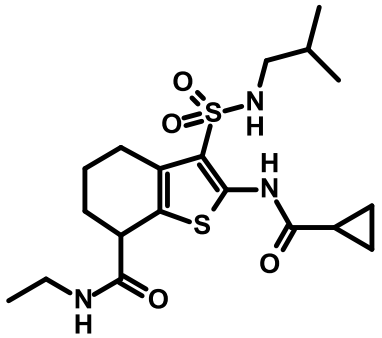


N-[5-[(4-Metoxifenil)carbamoilamino]-3-(propilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

Se añadió gota a gota ácido clorosulfónico (69,0 µl, 1,03 mmol) a una suspensión del *intermediario 38* (160 mg, 0,41 mmol) en MeCN (15 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó a r.t. durante 0,5 h luego se calentó a 50 °C en tubo sellado durante 3 h. El cloruro de sulfonilo bruto se dividió en dos y utilizó para la formación de sulfonamida. A una solución de cloruro de *2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[(4-metoxifenil)carbamoilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-sulfonilo* (100 mg, 0,20 mmol) en MeCN (6 ml) se añadió gota a gota propan-1-amina (0,13 ml, 1,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 2 h. La mezcla se concentró *al vacío* y se diluyó con DCM (50 ml). La mezcla se lavó con agua, solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa (pH bajo) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (35 mg, 33%) como un

sólido blancuzco. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 7,25 – 7,20 (m, 2H), 6,86 – 6,81 (m, 2H), 4,15 – 4,06 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,10 (dd, *J* 16,7, 4,9 Hz, 1H), 2,89 – 2,77 (m, 4H), 2,71 – 2,61 (m, 1H), 2,10 – 2,04 (m, 1H), 1,92 – 1,83 (m, 1H), 1,82 – 1,75 (m, 1H), 1,46 (m, 2H), 1,05 – 0,95 (m, 4H), 0,86 (t, *J* 7,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 507,3, RT 3,40 minutos (*Método 10*).

EJEMPLO 27

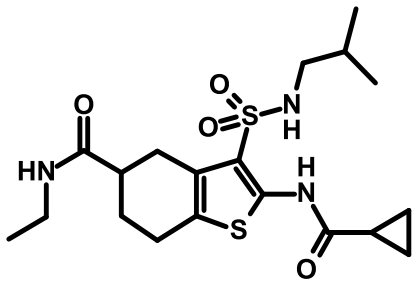


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-etil-3-(isobutilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-7-carboxamida

El *intermediario 46* (75 mg, 0,26 mmol) se suspendió en MeCN (1 ml) y se añadió ácido sulfoclorídico (0,05 ml, 0,77 mmol), la solución se calentó a 80 °C en un tubo sellado durante 6 h. Después de enfriar a r.t. Se añadió ácido sulfoclorídico adicional (0,05 ml, 0,77 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h y luego se enfrió a r.t. Se añadió 2-Metilpropan-1-amina (0,41 ml, 4,13 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (2 x 10 ml) seguido por solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (10 ml). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por

cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 40 - 80% de EtOAc/heptano) para proporcionar el producto bruto (30 mg), un aceite amarillo que se purificó por HPLC preparativa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (4,8 mg, 4,4%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 3,63 – 3,57 (m, 1H), 3,29 – 3,18 (m, 2H), 2,86 – 2,79 (m, 1H), 2,75 – 2,63 (m, 3H), 2,09 – 1,95 (m, 3H), 1,82 – 1,66 (m, 3H), 1,15 (t, *J* 7,3 Hz, 3H), 1,03 – 0,95 (m, 4H), 0,89 (d, *J* 1,5 Hz, 3H), 0,88 (d, *J* 1,5 Hz, 3H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 428,3, RT 3,1 minutos (*Método 10*).

EJEMPLO 28

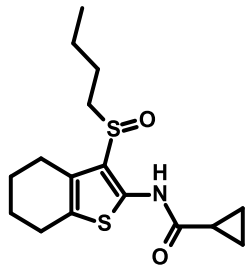


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-etil-3-(isobutilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxamida

El *intermediario 45* (100 mg, 0,22 mmol, 64% de pureza) se suspendió en MeCN (1 ml) y se añadió ácido sulfoclorídico (0,04 ml, 0,66 mmol). La solución se calentó a 80 °C en un tubo sellado durante 6 h y después de enfriar a r.t., se añadió ácido sulfoclorídico adicional (0,04 ml, 0,66 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h y luego se enfrió a r.t. 2-Metilpropan-1-amina (0,35 ml, 3,5 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (2 x 10 ml) seguido por solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (10 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se

concentró *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 40-80% de EtOAc/heptano) para proporcionar el producto (20 mg) como un aceite amarillo que se purificó por HPLC preparativa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,8 mg, 1,8%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 3,27 – 3,20 (m, 2H), 3,05 (dd, *J* 16,5, 5,0 Hz, 1H), 2,86 – 2,65 (m, 5H), 2,59 – 2,50 (m, 1H), 2,11 – 2,04 (m, 1H), 1,90 – 1,75 (m, 2H), 1,74 – 1,64 (m, 1H), 1,14 (t, *J* 7,3 Hz, 3H), 1,04 – 0,95 (m, 4H), 0,88 (d, *J* 1,2 Hz, 3H), 0,87 (d, *J* 1,2 Hz, 3H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 428,3, RT 3,19 minutos (*Método 10*).

EJEMPLO 29

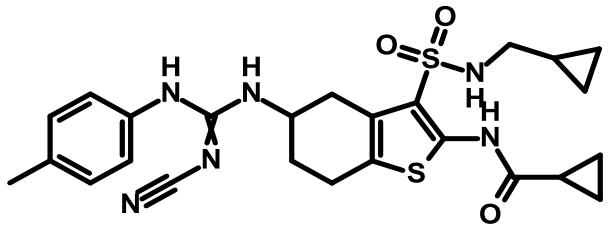


N-(3-Butilsulfinil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il)ciclopropanocarboxamida

A una solución del *intermediario 49* (20 mg, 0,078 mmoL) y trietilamina (0,04 ml, 0,29 mmoL) en DCM (4 ml) enfriada a 0 °C se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,016 ml, 0,18 mmoL) y la solución se dejó a calentar a r.t., luego se calentó a 40 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml) y se añadió solución saturada de cloruro de amonio (10 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM adicional (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío*.

El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (pH bajo) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (3,1 mg, 12%) como una película fina. δ_H (250 MHz, Cloroformo-*d*) 11,23 (s, 1H), 3,12 – 2,82 (m, 2H), 2,75 – 2,60 (m, 2H), 2,58 – 2,41 (m, 1H), 2,26 – 2,06 (m, 1H), 1,95 – 1,67 (m, 6H), 1,66 – 1,42 (m, 3H, part. obs. por señala de agua), 1,18 – 1,04 (m, 2H), 0,96 (t, *J* 7,3 Hz, 3H), 0,92 – 0,84 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 326, RT 3,91 minutos (*Método 10*).

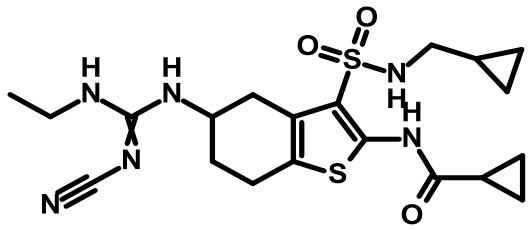
EJEMPLO 30



N-[5-[[*N*'-Ciano-*N*-(p-tolil)carbamimidoil]amino]-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

El *intermediario 50* (90 mg, 0,35 mmol) se disolvió en 2-propanol (2 ml). El *intermediario 51* (119 mg, 0,32 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (12 mg, 6,4%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 7,21 (d, *J* 8,2 Hz, 2H), 7,16 – 7,10 (m, 2H), 4,26 – 4,13 (m, 1H), 3,22 – 3,16 (m, 1H), 2,85 – 2,69 (m, 4H), 2,63 (dd, *J* 16,6, 8,8 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,13 – 2,04 (m, 1H),1,90 – 1,75 (m, 2H), 1,04 – 0,95 (m, 4H), 0,88 – 0,78 (m, 1H), 0,48 – 0,39 (m, 2H), 0,09 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 527,3, RT 3,59 minutos (*Método 10*).

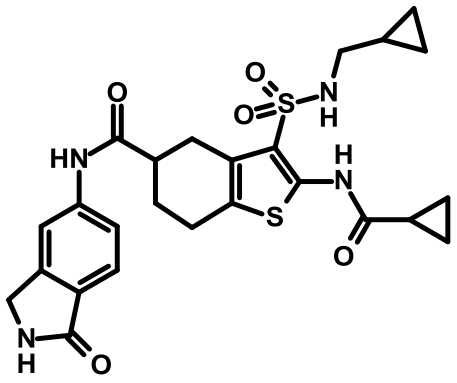
EJEMPLO 31



N-[5-[[*N*'-Ciano-*N*-etil-carbamimidoil]amino]-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

El *intermediario 52* (80 mg, 0,15 mmol) se disolvió en DCM (4 ml) y se añadió etilamina 2 M en THF (3,8 ml, 7,78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (15 mg, 21%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 4,13 – 3,98 (m, 1H), 3,30 – 3,20 (m, 3H), 2,84 – 2,73 (m, 4H), 2,68 – 2,58 (m, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 1,91 – 1,75 (m, 2H), 1,18 (t, *J* 7,2 Hz, 3H), 1,05 – 0,95 (m, 4H), 0,88 – 0,80 (m, 1H), 0,50 – 0,40 (m, 2H), 0,15 – 0,05 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 465,3, RT 3,09 minutos (*Método 10*).

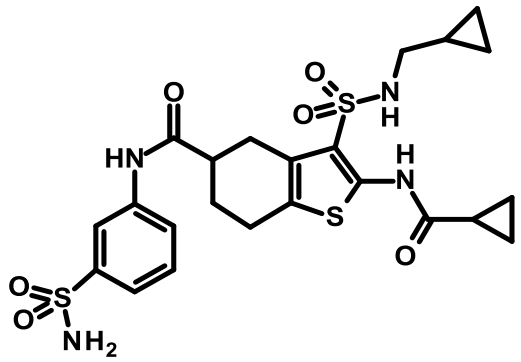
EJEMPLO 32



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-*N*-(1-oxoisoindolin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxamida

Al *intermediario 55* (40 mg, 0,10 mmol), COMU (53 mg, 0,12 mmol) y DCM (1 ml) se añadió 5-aminoisoindolin-1-ona [222036-66-0] (14,8 mg, 0,10 mmol) y DIPEA (17,4 µL, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante la noche. A la mezcla se añadieron DCM (2 ml) y agua (4 ml) y la mezcla se filtró a través de un cartucho separador de fase y la fase acuosa también se extrajo con DCM (2 x 2 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el *compuesto d*el *título* (9 mg, 20%). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 529,15, RT 4,5 minutos (*Método 20*).

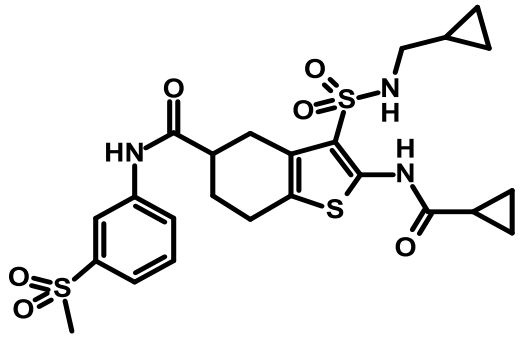
EJEMPLO 33



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-*N*-(3-sulfamoilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxamida

El método para el Ejemplo *32* utilizó 3-aminobencensulfonamida [98-18-0] (17,2 mg, 0,10 mmol) que sustituye a 5-aminoisoindolin-1-ona [222036-66-0] para proporcionar el *compuesto d*el *título* (17,2 mg, 0,10 mmol). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 553,12, RT 4,68 minutos (*Método 20*).

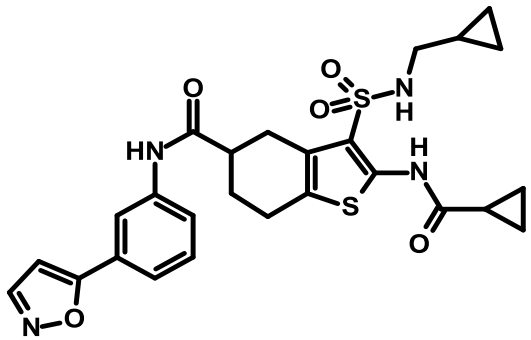
EJEMPLO 34



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-N-(3-metilsulfonilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxamida

El método para el Ejemplo *32* utilizó clorhidrato de 3-(metilsulfonil)anilina [80213-28-1] (21,9 mg, 0,10 mmol) que sustituye a 5-aminoisoindolin-1-ona [222036-66-0] y adición de DIPEA adicional (17,4 µL, 0,100 mmol) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,028 g, 51%). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 552,131, RT 4,88 minutos (*Método 20*).

EJEMPLO 35

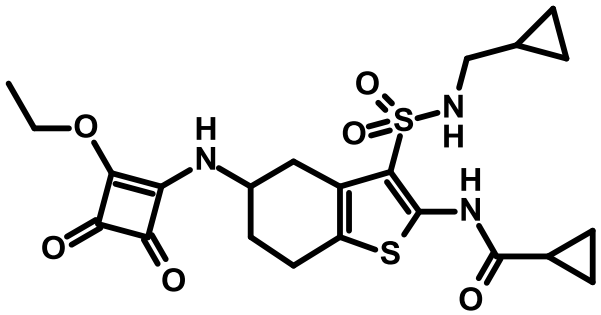


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-*N*-(3-isoxazol-5-ilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxamida

El método para el Ejemplo *32* utilizó 3-isoxazol-5-ilanilina [832740-15-5] (16,0 mg, 0,10 mmol) que sustituye a 5-aminoisoindolin-1-ona [222036-66-0] para proporcionar el

compuesto del título (0,024 g, 43%). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 541,1534, RT 5,22 minutos (*Método 20*).

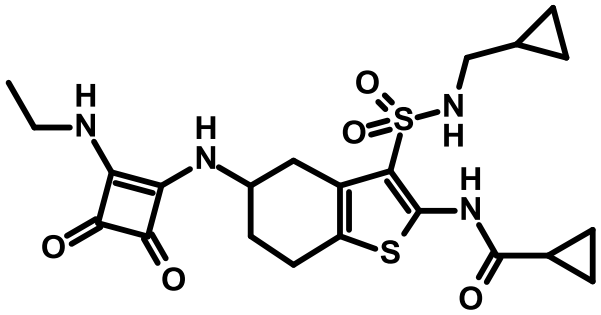
EJEMPLO 36



N-[3-(Ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

El *intermediario 51* (100 mg, 0,27 mmol) se disolvió en EtOH (0,5 ml) y se añadió DIPEA (50 µL, 0,29 mmol), seguido por 3,4-dietoxiciclobut-3-en-1,2-diona [5231-87-8] (70 mg, 0,41 mmol) y la solución se agitó a r.t. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 100% de EtOAc/heptano) para proporcionar el producto impuro que se purificó por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar el *compuesto del título* (10 mg, 7,4%) como una mezcla 1:1 rotamérica. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 10,44 (s, 1H), 9,03 (d, *J* 7,8 Hz, 0,5H), 8,84 (d, *J* 8,5 Hz, 0,5H), 7,92 (br. s, 1H), 4,72 – 4,61 (m, 2H), 4,32 – 4,21 (m, 0,5H), 3,90 – 3,78 (m, 0,5H), 3,23 – 3,09 (m, 1H), 2,80 (br d, *J* 16,1 Hz, 1H), 2,70 (br. s, 3H), 2,62 – 2,54 (m, 1H), 2,11 – 2,01 (m, 1H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,86 – 1,74 (m, 1H), 1,43 – 1,32 (m, 3H), 0,96 – 0,84 (m, 4H), 0,81 – 0,69 (m, 1H), 0,42 – 0,30 (m, 2H), 0,11 – 0,02 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 494,2, RT 3,21 minutos (*Método 10*).

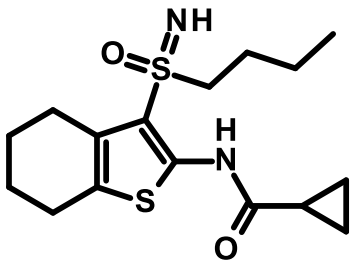
EJEMPLO 37



N-[3-(Ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[[2-(etilamino)-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

El *Ejemplo 36* (95%, 50 mg, 0,10 mmol) se disolvió en EtOH (1 ml) y se añadió etanamina 2 M en THF (50 µL, 0,10 mmol) y la mezcla de reacción se dejó reposar durante 2 h a r.t. El precipitado blanco se filtró y se lavó con EtOH para proporcionar el *compuesto d*el *título* (27 mg, 62%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,45 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51 (br. s, 1H), 7,33 (br. s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 3,58 – 3,47 (m, 2H), 3,12 (dd, *J* 16,7, 4,8 Hz, 1H), 2,79 – 2,65 (m, 5H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,96 – 1,81 (m, 2H), 1,16 (t, *J* 7,2 Hz, 3H), 0,96 – 0,85 (m, 4H), 0,82 – 0,71 (m, 1H), 0,39 – 0,32 (m, 2H), 0,12 – 0,02 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^{+}$ 493,1, RT 2,80 minutos (*Método 10*).

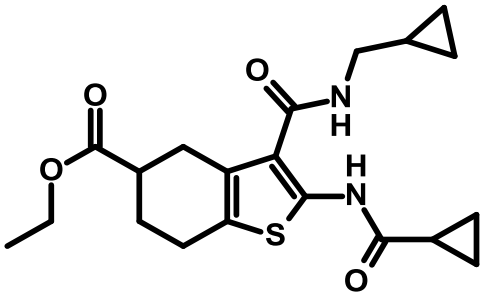
EJEMPLO 38



N-[3-(Butilsulfonimidoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una solución del Ejemplo *29* (560 mg, 1,72 mmoL) en DCM (17 ml) se añadió 2,2,2-trifluoroacetamida [354-38-1] (389 mg, 3,44 mmoL), óxido de magnesio [1309-48-4] (277 mg, 6,88 mmol), dímero de diacetato de rodio [15956-28-2] (19 mg, 0,043 mmoL) y diacetato de yodobenceno [3240-34-4] (831 mg, 2,58 mmoL) y la suspensión resultante se agitó a r.t. bajo nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró *al vacío* para proporcionar el material bruto (1,4 g) que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 a 100% de DCM en heptano) para proporcionar la sulfoximina protegida (158 mg, 21%) como un aceite amarillo claro. A una solución agitada de la sulfoximina protegida (153 mg) en MeOH (10 ml) se añadió carbonato de potasio (1,2 g, 8,6 mmoL) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el material bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 a 100% de EtOAc en heptano) seguido por purificación por HPLC preparativa (pH bajo) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (70 mg, 12%) como una goma incolora. δ_H (250 MHz, Cloroformo-*d*) 11,87 (br. s, 1H), 3,28 – 3,06 (m, 2H), 3,00 (br. s, 1H), 2,81 – 2,70 (m, 2H), 2,68 – 2,57 (m, 2H), 1,88 – 1,53 (m, 7H), 1,51 – 1,27 (m, 2H), 1,18 – 1,05 (m, 2H), 1,00 – 0,79 (m, 5H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 341, RT 3,55 minutos (*Método 10*).

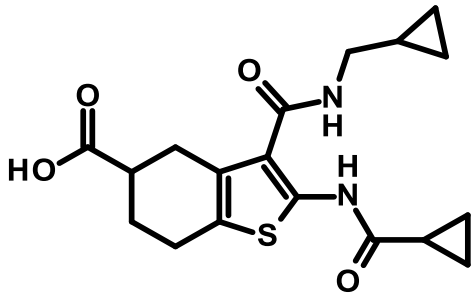
EJEMPLO 39



2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxilato de etilo

El *intermediario 43* (5,3 g, 15,7 mmol) se disolvió en DCM (100 ml) y 1-ciclopropilmetanamina (2,7 ml, 31,42 mmol) y se añadió EDCl (4,5 g, 23,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) luego se lavó con agua, solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar el residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 5% a 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (3,11 g, 51%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,03 (s, 1H), 7,74 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* 7,1 Hz, 2H), 3,25 – 3,16 (m, 1H), 3,13 – 3,05 (m, 1H), 2,90 – 2,76 (m, 2H), 2,75 – 2,64 (m, 3H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 1,94 – 1,87 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,20 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,09 – 0,97 (m, 1H), 0,87 – 0,80 (m, 4H), 0,45 – 0,39 (m, 2H), 0,26 – 0,20 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 391,05, $[M+Na]^+$ 413,10, RT 1,41 minutos, 100% de pureza (*Método 6*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 391,1, RT 3,73 minutos, pureza 97,5%, 1,2% 7-regioisómero presente (*Método 10*).

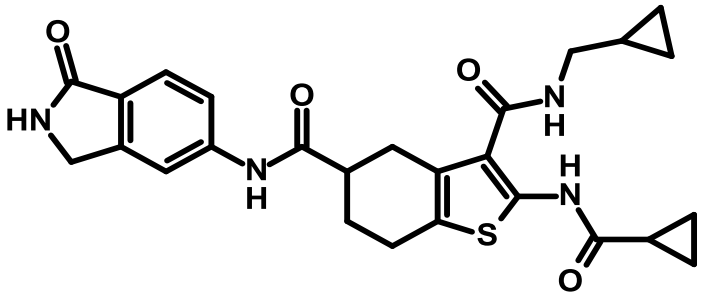
EJEMPLO 40



Ácido 2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxílico

El *Ejemplo 39* (3,5 g, 8,96 mmol) se disolvió en THF (35 ml) y se añadió solución de monohidrato de hidróxido de litio 2 M (13,44 ml). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 48 h antes de concentrar *al vacío* y el residuo bruto se disolvió en agua (5 ml) y se sometió a sonicación durante 2 minutos. La solución resultante se acidificó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó *al vacío* para proporcionar el compuesto del título (3,2 g, 90%). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 12,29 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 3,21 – 3,06 (m, 2H), 2,89 – 2,76 (m, 2H), 2,72 – 2,56 (m, 3H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H), 1,09 – 0,98 (m, 1H), 0,88 – 0,79 (m, 4H), 0,46 – 0,38 (m, 2H), 0,26 – 0,19 (m, 2H). LCMS (ES+) [M+H]+ 363,10, RT 1,18 minutos, 98% de pureza (*Método 6*).

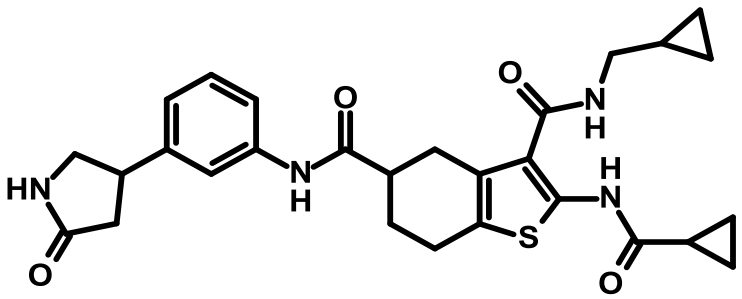
EJEMPLO 41



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-(1-oxoisoindolin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida

Al recipiente de reacción se añadió el *ejemplo 40* (47,1 mg, 0,13 mmol), 5-aminoisoindolin-1-ona [222036-66-0] (19,3 mg, 0,13 mmol), COMU (69 mg, 0,16 mmol), DCM (1,3 ml) y DIPEA (17 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 3 noches. A la mezcla de reacción seca se añadió DCM (2 ml) y agua (2 ml) y la mezcla se filtró a través de un separador de fase y se lavó con DCM (2 x 2 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron *al vacío* y se purificó por HPLC preparativa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,0041 g, 6,3%). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 493,1893, RT 4,28 minutos (*Método 20*).

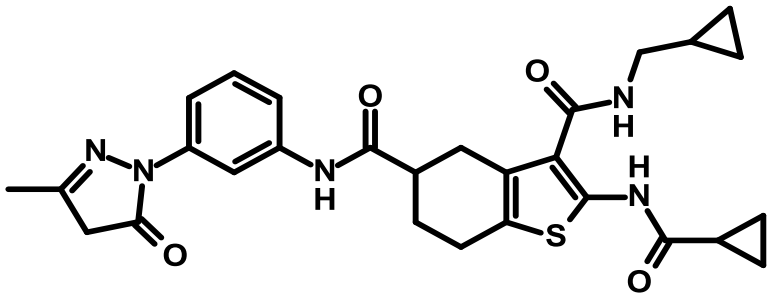
EJEMPLO 42



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-[3-(5-oxopirrolidin-3-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida

El método para el Ejemplo *41* utilizó 4-(3-aminofenil)-2-pirrolidinona (23 mg, 0,130 mmol) que sustituye a 5-aminoisoindolin-1-ona para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,027 g, 39%). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 521,2209, RT 4,42 minutos (*Método 20*).

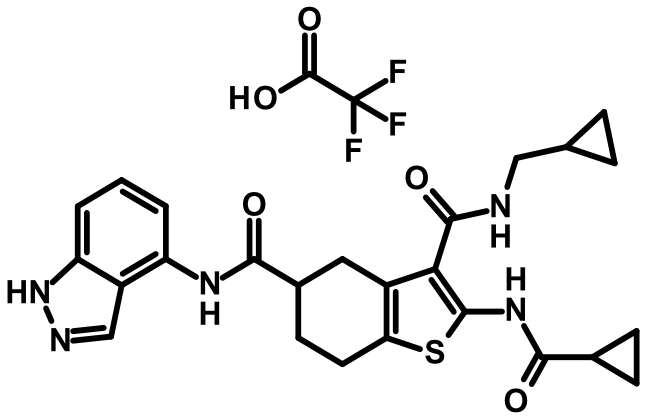
EJEMPLO 43



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-[3-(3-metil-5-oxo-4H-pirazol-1-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida

El método para el Ejemplo *41* utilizó clorhidrato de 2-(3-aminofenil)-5-metil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona [292151-88-3] (29 mg, 0,13 mmol) que sustituye a 5-aminoisoindolin-1-ona y la adición de un equivalente adicional de DIPEA (17 mg, 0,13 mmol) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,018 g, 26%). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 534,2139, RT 4,69 minutos (*Método 20*).

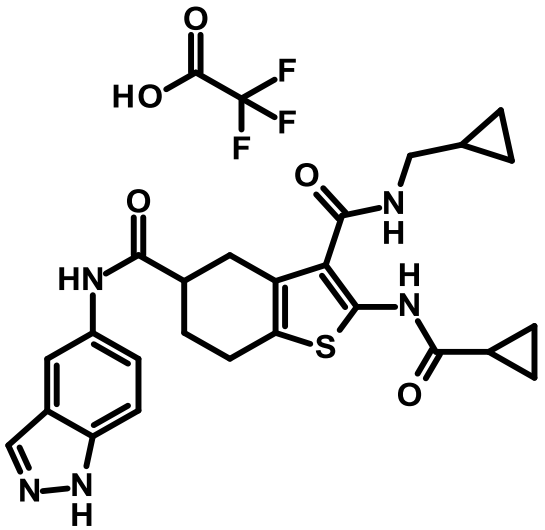
EJEMPLO 44



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-(1H-indazol-4-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida;2,2,2-ácido trifluoroacético

Al recipiente de reacción se añadió el *Ejemplo 40* (54 mg, 0,15 mmol), COMU (67 mg, 0,15 mmol), DCM (0,8 ml) y DIPEA (58 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos antes de la adición de 4-aminoindazol–1-carboxilato de *ter*-butilo (35 mg, 0,15 mmol) y la reacción se agitó a r.t. durante la noche antes de calentar a 40 °C durante una noche más. A la mezcla de reacción se añadió agua (1 ml) y la mezcla se filtró a través de un cartucho de separación de fase y la fase acuosa se lavó con DCM adicional (1 ml). Las fases orgánicas se combinaron y a esta mezcla se añadió TFA (0,5 ml, 6 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a r.t. antes de concentrar *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (12,4 mg, 14%). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 478,17, RT 3,98 minutos (*Método 13*).

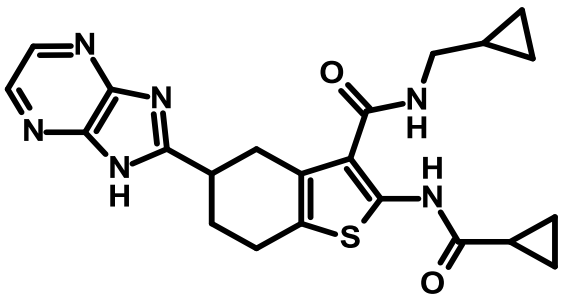
EJEMPLO 45



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-(1H-indazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida; 2,2,2-ácido trifluoroacético

A un recipiente de reacción enfriado en un baño de hielo se añadió el *Ejemplo 40* (55 mg, 0,15 mmol), 5-aminoindazol [19335-11-6] (21 mg, 0,15 mmol), TBTU [125700-67-6] (49 mg, 0,15 mmol), DMF (0,8 ml) y DIPEA (78 µL, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a r.t. durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (básica) seguido por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (28 mg, 31%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 478,20, RT 2,36 minutos (*Método 8*).

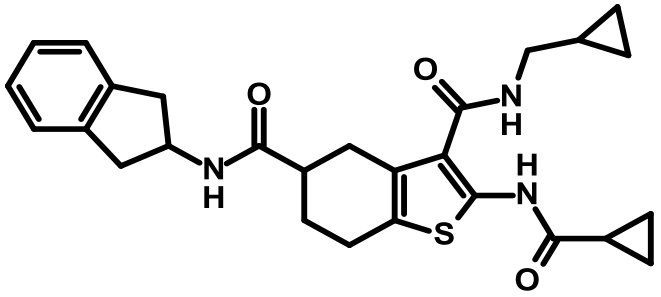
EJEMPLO 46



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Al *ejemplo 40* (0,080 mmol, 30 mg) y pirazino-2,3-diamina [13134-31-1] (9,5 mg, 0,086 mmol) se añadió piridina (0,6 ml) y fosfito de trifenilo (31 mg, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 220 °C en el microondas durante 1 h. El solvente se eliminó *al vacío* y el producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,0092 g, 26%). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 437,1735, RT 4,18 minutos (*Método 20*).

EJEMPLO 47

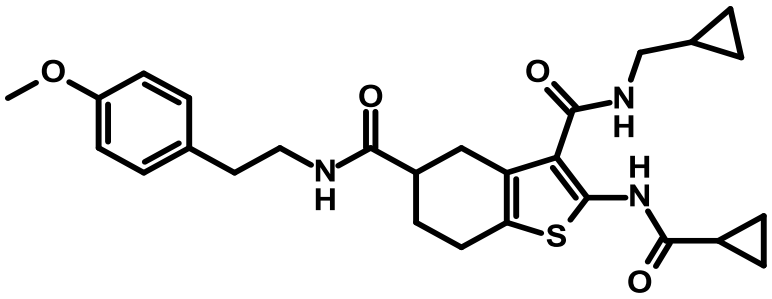


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-indan-2-il-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida

Al *ejemplo 40* (36 mg, 0,10 mmol), COMU (53 mg, 0,12 mmol) y DCM (1 ml) se añadió 2-aminoindanclorhidrato [2338-18-3] (17 mg, 0,10 mmol) y una solución de DIPEA (26 mg, 0,20 mmol) en DCM (300µL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a r.t. y a la mezcla de reacción se añadió DCM (2 ml) y agua (4 ml) y la mezcla se filtró a través de un cartucho de separación de fase. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional (2 x 2 ml) y las fases orgánicas se concentraron *al vacío* y se purificó por HPLC de fase inversa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,025 mg, 53%). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 478,2157, RT 5,28

minutos, 89% de pureza (*Método 20*).

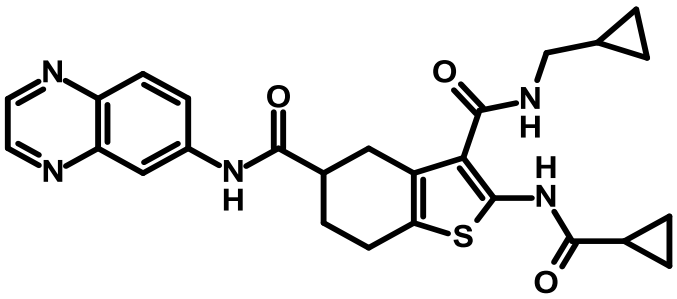
EJEMPLO 48



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-[2-(4-metoxifenil)etil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida

El método para el Ejemplo *47* utilizó 2-(4-metoxifenil)etilamina [55-81-2] (15 mg, 0,10 mmol) que sustituye a 2-aminoindanclorhidrato y la adición de DIPEA (13 mg, 0,10 mmol) más que DIPEA (26 mg, 0,20 mmol) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,028 g, 55%). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 496,2283, RT 5,14 minutos, Pureza 98% (*Método 20*).

EJEMPLO 49

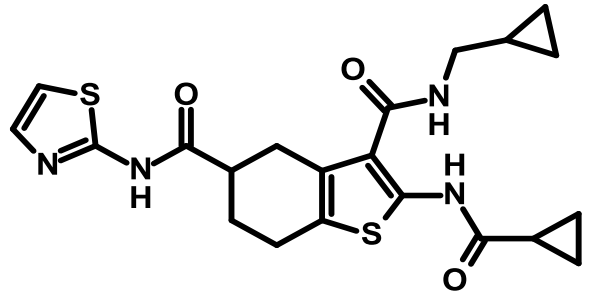


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-quinoxalin-6-il-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida

Al recipiente de reacción se añadió el *Ejemplo 40* (36 mg,

0,10 mmol), 6-aminoquinoxalina [6298-37-9] (15 mg, 0,10 mmol), COMU (53 mg, 0,12 mmol), DCM (1,3 ml) y DIPEA (17 µL, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua (1,2 ml) y la mezcla se filtró a través de un separador de fase. La fase acuosa también se extrajo con DCM (2 x 400 µL), las fases orgánicas se combinaron y se concentraron *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,0092g, 19%). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 490,1892, RT 4,72 minutos (*Método 20*).

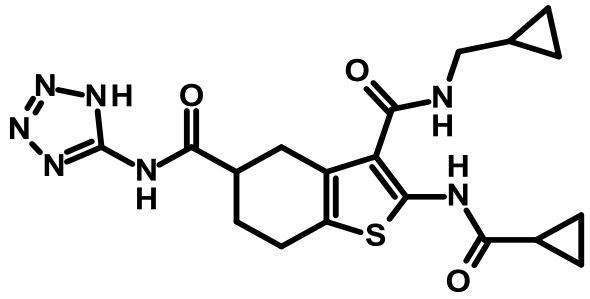
EJEMPLO 50



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-tiazol-2-il-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida

El método para el Ejemplo *49* utilizó 2-aminotiazol [96-50-4] (10 mg, 0,10 mmol) que sustituye a 6-aminoquinoxalina [6298-37-9] para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,0032 g, 7,2%). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 445,1337, RT 4,84 minutos, Pureza 93,51% (*Método 20*).

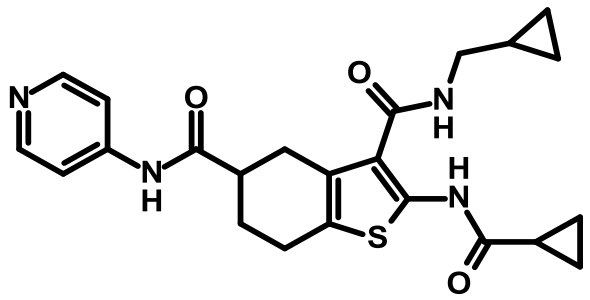
EJEMPLO 51



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-(1H-tetrazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida

El método para el Ejemplo *49* utilizó 5-amino-1*H*-tetrazol [4418-61-5] (8,5 mg, 0,10 mmol) que sustituye a 6-aminoquinoxalina [6298-37-9] para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,0019 g, 4,5%). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 430,1638, RT 4,18 minutos, pureza 81,79% (*Método 20*).

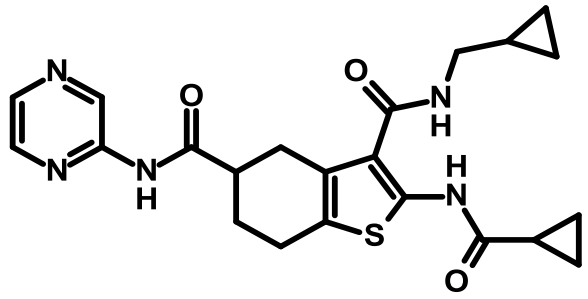
EJEMPLO 52



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-(4-piridil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida

El método para el Ejemplo *49* utilizó 4-aminopiridina [504-24-5] (9,5 mg, 0,10 mmol) que sustituye a 6-aminoquinoxalina [6298-37-9] para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,0075 g, 17%). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 439,1781, RT 3,56 minutos, pureza 96,16% (*Método 20*).

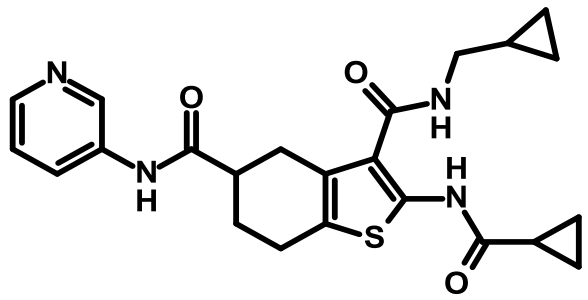
EJEMPLO 53



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-pirazin-2-il-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida

El método para el Ejemplo *49* utilizó 2-aminopirazina [5049-61-6] (9,5 mg, 0,10 mmol) que sustituye a 6-aminoquinoxalina [6298-37-9] para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,0018 g, 4,1%). LCMS (ES+) [M+H]+ 439,1781, RT 3,56 minutos, Pureza 96,16% (*Método 20*).

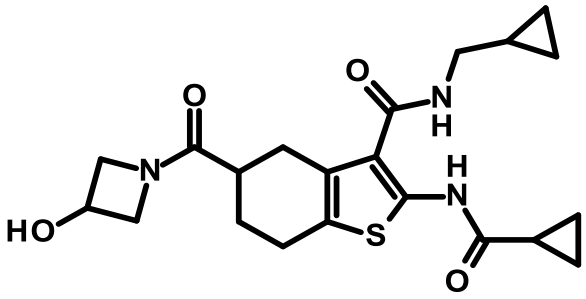
EJEMPLO 54



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-(3-piridil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida

El método para el Ejemplo *49* utilizó 3-aminopiridina [462-08-8] (9,4 mg, 0,10 mmol) que sustituye a 6-aminoquinoxalina [6298-37-9] para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,011 g, 24%). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 439,1788, RT 3,89 minutos, pureza 91,94% (*Método 20*).

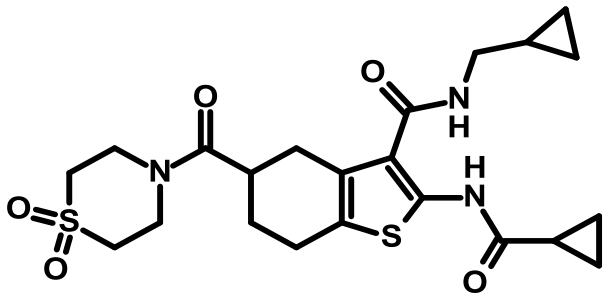
EJEMPLO 55



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(3-hidroxiazetidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El método para el Ejemplo *49* utilizó que sustituye a clorhidrato de 3-hidroxiazetidina [18621-18-6] (11 mg, 0,10 mmol) que sustituye a 6-aminoquinoxalina [6298-37-9] y la adición de un equivalente adicional de DIPEA (13 mg, 0,10 mmol). La mezcla de reacción proporcionó el *compuesto d*el *título* (0,028 g, 66%). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 418,1791, RT 3,97 minutos, pureza 98,93% (*Método 20*).

EJEMPLO 56

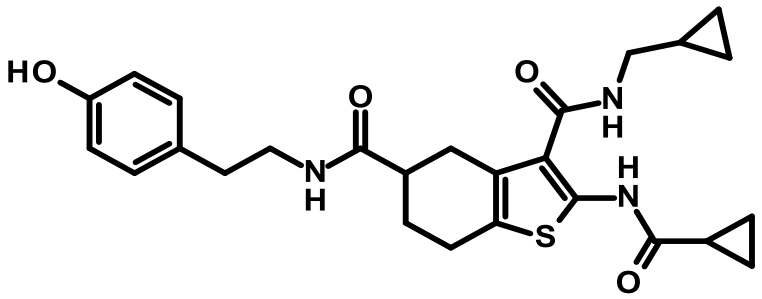


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El método para el Ejemplo *49* utilizó 1,1-dióxido de tiomorfolina [39093-93-1] (14 mg, 0,10 mmol) que sustituye a 6-aminoquinoxalina [6298-37-9] para proporcionar el

compuesto del título (0,026 g, 55%). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 430,1638, RT 4,18 minutos, pureza 81,79% (*Método 20*).

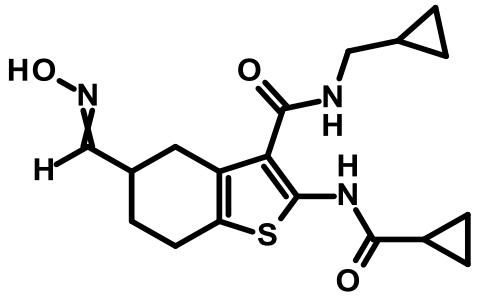
EJEMPLO 57



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida

Al *ejemplo 40* (36 mg, 0,10 mmol), COMU (53 mg, 0,12 mmol) y DCM (1 ml) se añadió tiramina [51-67-2] (14 mg, 0,10 mmol) y una solución de DIPEA (13 mg, 0,10 mmol) en DCM (300 µL). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante la noche y a la mezcla se añadió DCM (2 ml) y agua (4 ml) y la mezcla se filtró a través de un cartucho de separación de fase. La fase acuosa también se extrajo con DCM (2 x 2 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por HPLC de fase inversa (básica) para proporcionar el *compuesto del título* (0,017 g, 34%). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 481,2, RT 4,14 minutos, pureza 93,89% (*Método 20*).

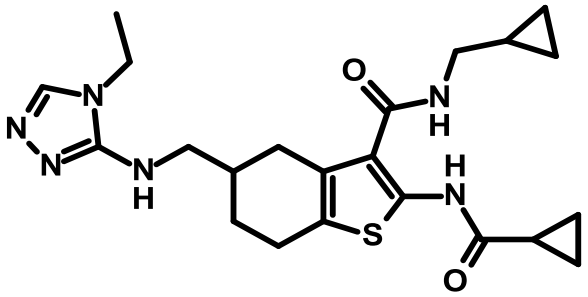
EJEMPLO 58



2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(hidroxiiminometil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 59* (1,46 g, 4,21 mmol) se disolvió en EtOH (30 ml) e hidroxilamina (1,11 g, 33,7 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h y luego se diluyó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con DCM (20 ml). La fase orgánica se secó, se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el producto bruto (1,2 g) como un sólido amarillo. La oxima se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-100% de EtOAc en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1,0 g, 68%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,15 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 7,68 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* 5,2 Hz, 1H), 3,16-3,11 (m, 2H), 2,79 (dd, *J* 15,9, 4,5 Hz, 1H), 2,68-2,63 (m, 3H), 2,59-2,57 (m, 1H), 2,06 – 1,95 (m, 1H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,72 – 1,59 (m, 1H), 1,05-1,03 (m, 1H), 0,90 – 0,78 (m, 4H), 0,46 – 0,36 (m, 2H), 0,26-0,21 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 362,18, RT 2,87 minutos, 100,0% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 59

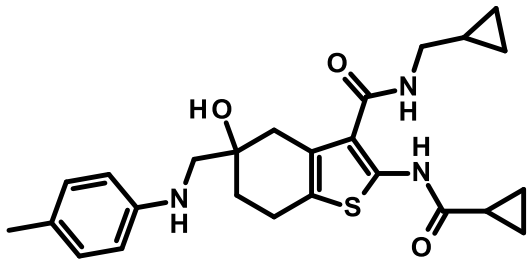


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[(4-etil-1,2,4-triazol-3-il)amino]metil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 61* (300 mg, 0,72 mmol) e hidrazida fórmica [624-84-0] (129 mg, 2,15 mmol) se disolvieron en DMF (3 ml). Se añadió dicloruro mercúrico [7487-94-7] (584 mg, 2,15 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió trietilamina (0,3 ml, 2,15 mmol) a la mezcla de reacción que se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml), se filtró, y el filtrado se concentró *al vacío* para producir material bruto que se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-100% de EtOAc seguido por 0-50% de MeOH en DCM) para proporcionar el producto que también se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto d*el *título* (21 mg, 6,4%). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,20 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,05 (t, *J* 5,5 Hz, 1H), 3,77 (q, *J* 7,2 Hz, 2H), 3,22-3,16 (m, 3H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,65 – 2,55 (m, 1H), 2,45 – 2,32 (m, 1H), 2,10-2,06 (s, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 1H), 1,48-1,42 (m, 1H), 1,23 (t, *J* 7,2 Hz, 3H), 1,04-1,00 (m, 1H), 0,87 – 0,78 (m, 4H), 0,45 – 0,34 (m, 2H), 0,24-

0,20 (m, 2H). LCMS : RT 6,79 minutos, MH+ 443,3 (*Método 19*).

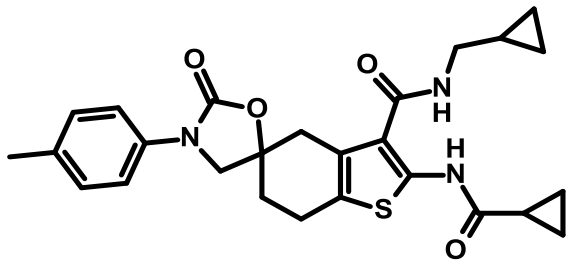
EJEMPLO 60



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-hidroxi-5-[(4-metilanilino)metil]-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxamida

Al *intermediario 63* (400 mg, 1,15 mmol) se añadió p-toluidina [106-49-0] (150 mg, 1,40 mmol) en EtOH (1,16 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante la noche antes de concentrar *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con DCM/MeOH [NH_4OH 10%] 5% a 10%) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (272 mg, 46%). ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 12,15 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,35 – 3,12 (m, 4H), 2,83 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 2,04 (dt, *J* = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 1,91 (dt, *J* = 13,6, 7,4 Hz, 1H), 1,66 (tt, *J* = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 1,11 (t, *J* = 3,4 Hz, 2H), 0,98 (dd, *J* = 9,5, 5,2 Hz, 1H), 0,93 – 0,85 (m, 2H), 0,55 – 0,47 (m, 2H), 0,21 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 454,22, RT 2,72 minutos, pureza 91,65% (*Método 9*).

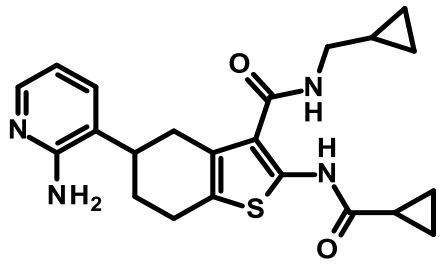
EJEMPLO 61



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-2'-oxo-3'-(p-tolil)spiro[6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-5,5'-oxazolidino]-3-carboxamida

Al *ejemplo 60* (75 mg, 0,17 mmol) en Se añadió MeCN 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno [6674-22-2] (67 mg, 0,43 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol [530-62-1] (40,2 mg, 0,248 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol adicional [530-62-1] (20 mg, 0,123 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C antes de dejar enfriar durante 2 noches. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se purificó por TLC preparativa para proporcionar el *compuesto d*el *título* (18 mg, 23%). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 480,15, RT 2,98 minutos, pureza 93,32% (*Método 8*).

EJEMPLO 62

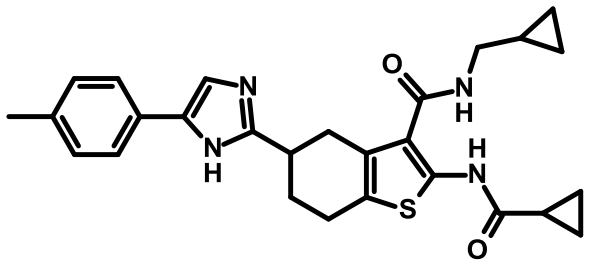


5-(2-Amino-3-piridil)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Un tubo sellado se cargó con el *intermediario 64* (146 mg, 0,26 mmol), ácido {2-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]piridin-3-

il}borónico [863753-35-9] (94 mg, 0,39 mmol) y carbonato de cesio (130 mg, 0,40 mmol) y se colocó bajo vacío durante 10 minutos. El tubo sellado se cargó de nuevo con nitrógeno y los sólidos se suspendieron en 1,4-dioxano (1,05 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos antes de sellar y calentar a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a r.t. y se dividió entre EtOAc (20 ml) y solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (10 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto (127 mg) como un semisólido anaranjado oscuro. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 a 100% de EtOAc en heptano) para proporcionar el producto (14 mg) como una goma roja que también se purificó por HPLC preparativa (pH bajo) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (2,2 mg, 2%) como un polvo blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,20 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* 4,9, 1,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* 7,4, 1,4 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* 7,4, 4,9 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,19 – 3,13 (m, 1H), 3,12 – 3,06 (m, 1H), 2,98 – 2,86 (m, 2H), 2,86 – 2,78 (m, 1H), 2,76 – 2,64 (m, 2H), 2,03 – 1,94 (m, 1H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,87 – 1,77 (m, 1H), 1,04 – 0,95 (m, 1H), 0,92 – 0,77 (m, 4H), 0,40 – 0,34 (m, 2H), 0,22 – 0,16 (m, 2H). LCMS ES+ $[M+H]^+$ 411,2, RT 2,00 minutos, pureza 100% (*Método 10*).

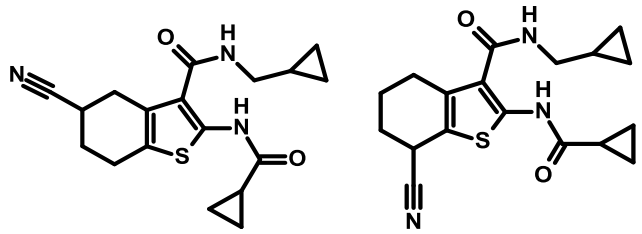
EJEMPLO 63



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 65* (100 mg, 0,2 mmol) se suspendió en tolueno (2 ml) y se añadieron acetato de amonio (0,31 g, 4,04 mmol) y ácido acético (0,24 ml, 4,04 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua seguido por salmuera. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa (básica) para proporcionar el producto que también se purificó por re-cristalización con IPA/agua (2 x) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (16 mg, 17%) como una mezcla tautomérica (20:80). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 12,03 (s, 0,2H-isómero 1), 11,83 (s, 0,8H-isómero 2), 11,15 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (d, *J* 8,0 Hz, 1,6H-isómero 2), 7,51 (d, *J* 7,6 Hz, 0,4H-isómero 1), 7,46 (d, *J* 1,7 Hz, 0,8H-isómero 2), 7,20 (d, *J* 8,2 Hz, 0,4H-isómero 1), 7,17 (s, 0,2H-isómero 1), 7,13 (d, *J* 8,0 Hz, 1,6H-isómero 2), 3,22 – 2,94 (m, 5H), 2,81-2,77 (m, 2H), 2,32-2,27 (m, 4H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,06-1,03 (m, 1H), 0,90 – 0,79 (m, 4H), 0,43-0,39 (m, 2H), 0,23 (s, 2H) como mezcla de tautómeros (20:80). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 475,05, RT 3,48 minutos, pureza 100% (*Método 5*).

EJEMPLO 64 y 65



Ejemplo 64

5-Ciano-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

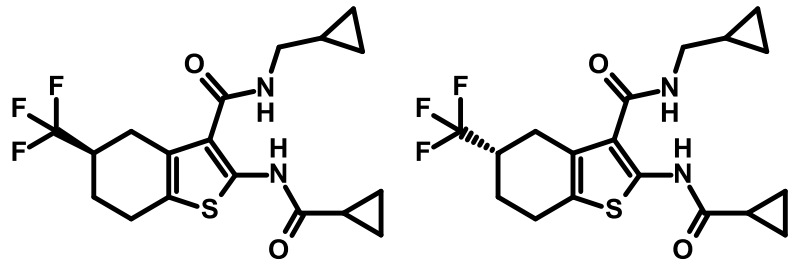
Ejemplo 65

7-Ciano-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Al 3-oxociclohexano-1-carbonitrilo [17983-30-1] (63 mg, 0,49 mmol) y 2-ciano-N-(ciclopropilmetil)acetamida [114153-25-2] (79 mg, 0,55 mmol) en THF (1 ml) se añadieron acetato de amonio (52 mg, 0,675 mmol) y ácido acético (30 µL). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió azufre [7704-34-9] (26 mg, 0,81 mmol), EtOH (3 ml) y trietilamina (210 µL, 1,49 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C durante la noche y la mezcla se concentró *al vacío*. Al residuo se añadió EtOAc (5 ml) y bisulfato de potasio 10% (2 ml), la capa orgánica se separó y se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio seguido por salmuera. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para producir un aceite marrón bruto. Al residuo se añadió DCM (2,5 ml) y DIPEA (130 µL, 0,75 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadió una solución de cloruro de ciclopropanocarbonilo [4023-34-1] (75 mg, 0,70 mmol) en DCM (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 4 h antes de la adición de solución

acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La fase orgánica se separó con un cartucho de separación de fase y la fase acuosa también se extrajo con DCM (2 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *al vacío* para producir los producto brutos que se purificaron por HPLC preparativa (básica), para proporcionar *compuesto d*el *título ejemplo 64* (15 mg, 9%). LCMS $[M+H]^+$ 344,10, RT 4,11 minutos, (Método13). Purificación por HPLC preparativa (ácida) de las fracciones impuras de la purificación inicial (básica) proporcionó el *compuesto d*el *título ejemplo 65* (1,4 mg, 0,8%). LCMS $[M+H]^+$ 344,10, $[M+Na]^+$ 366,13, RT 4,60 minutos, 100,0% de pureza (*Método 21*). LCMS [M+H]+ 344,10, $[M+Na]^+$ 366,08, $[M-H]^-$ 342,06, RT 4,30 minutos, 97,08% de pureza (*Método 13*).

EJEMPLOS 66 y 67



Ejemplo 66

(5R)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

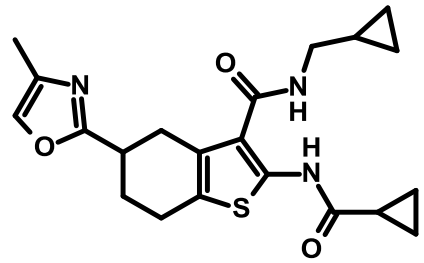
Ejemplo 67

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 70* (23 mg) se purificó por separación

quiral en HPLC preparativa (solvente CO_2+ EtOH 20%) para proporcionar los dos *compuestos quirales del título* separados como *compuesto d*el *título del ejemplo 66* (7,5 mg, 33%) y *compuesto d*el *título del ejemplo 67* (8,2 mg, 36%). *Ejemplo 66* LCMS $[M-H]^-$ 385,0, RT 2,683 minutos (*Método 2*). *Ejemplo 67* LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 387,8, RT 2,671 minutos (*Método 2*).

EJEMPLO 68

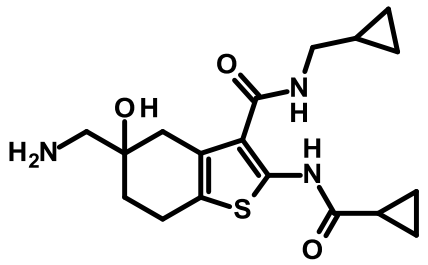


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(4-metiloxazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 71* (80 mg, 0,19 mmol) se disolvió en ácido acético (3 ml) y se añadió amoniato de ácido acético (1:1) (59 mg, 0,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 24 h. El ácido acético se eliminó *al vacío* y se añadieron EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Las fases orgánicas se separaron y secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa (pH bajo) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (20 mg, 26%) como un sólido blancuzco. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 7,56 (s, 1H), 3,29 – 3,19 (m, 3H), 3,16 – 3,09 (m, 1H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 2,88 – 2,76 (m, 2H), 2,40 – 2,31 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,84 – 1,76 (m, 1H),1,17 – 1,07 (m, 1H), 1,02 – 0,97 (m, 2H), 0,96 – 0,91 (m, 2H), 0,55 – 0,49

(m, 2H), 0,31 – 0,26 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 400,2, RT 3,52 minutos, pureza 100% (*Método 10*). El pico se dividió (51,23% y 48,77%).

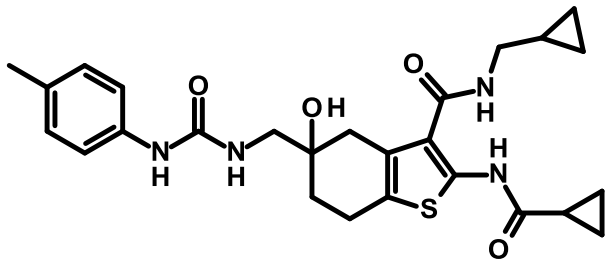
EJEMPLO 69



5-(Aminometil)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-hidroxi-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 63* (450 mg, 1,30 mmol) y el amoníaco (1,43 g, 13,0 mmol) se calentaron a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con DCM/MeOH (NH_4OH 10%) 5% a 10%) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (292 mg, 62%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 364,18, RT 1,69 minutos (*Método 8*).

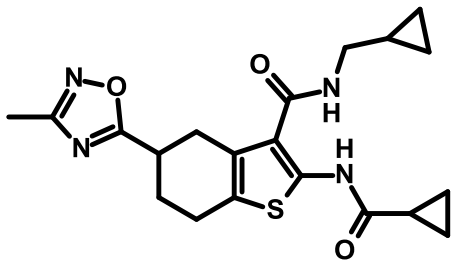
EJEMPLO 70



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-hidroxi-5-[(p-tolilcarbamoilamino)metil]-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxamida

Al *ejemplo 69* (292 mg, 0,80 mmol) en DCM (0,80 ml) se añadió trietilamina (123 mg, 1,21 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C e isocianato de p-tolilo [622-58-2] (162 mg, 1,21 mmol) se añadió gota a gota. La reacción se dejó a calentar a r.t. y se agitó durante la noche antes de concentrar *al vacío*. Al material bruto se añadió EtOH (10 ml) y la mezcla se calentó en el microondas a 150 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con DCM/0-10% de MeOH [NH_4OH 10%] para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,0043 g, 0,87%). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 497,2, RT 2,36 minutos, pureza 87,07% (*Método 9*).

EJEMPLO 71

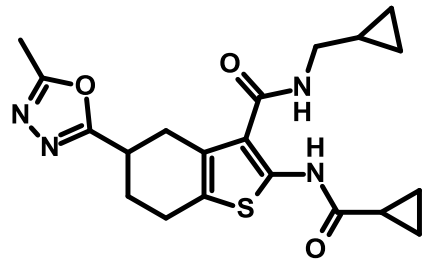


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *Ejemplo 40* (30 mg, 0,083 mmoL) y N-hidroxiacetamidina [22059-22-9] (9 mg, 0,12 mmoL) en DCM anhidro (2 ml) se añadió EDCI (25 mg, 0,13 mmoL) y la solución resultante se agitó a r.t. Se añadieron además N-hidroxiacetamidina [22059-22-9] (9 mg, 0,12 mmoL) y EDCI

(25 mg, 0,13 mmoL) y la agitación continuó durante 24 h adicionales. El solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se tomó en tolueno y se calentó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con EtOAc/heptano 0 a 100%) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (11 mg, 33%) como un sólido blanco. δ_H (250 MHz, Cloroformo-*d*) 12,07 (s, 1H), 5,96 – 5,79 (m, 1H), 3,53 – 3,17 (m, 4H), 3,17 – 2,97 (m, 1H), 2,93 – 2,79 (m, 2H), 2,51 – 2,36 (m, 4H), 2,23 – 1,97 (m, 1H), 1,75 – 1,53 (m, 1H), 1,20 – 1,01 (m, 3H), 0,98 – 0,81 (m, 2H), 0,63 – 0,49 (m, 2H), 0,36 – 0,18 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 401, RT 3,36 minutos (*Método 10*).

EJEMPLO 72

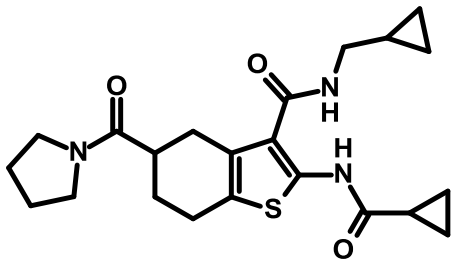


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 72* (95 mg, 0,25 mmol) se disolvió en ácido acético (2 ml) y se añadió 1,1,1-trietoxietano [78-39-7] (0,23 ml, 1,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120

°C durante 3 h antes de concentrar *al vacío*. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (pH bajo) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (74 mg, 73%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 3,42 – 3,34 (m, 1H), 3,29 – 3,15 (m, 3H), 3,11 – 3,03 (m, 1H), 2,90 – 2,80 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,45 – 2,37 (m, 1H), 2,14 – 2,02 (m, 1H), 1,84 – 1,76 (m, 1H), 1,16 – 1,06(m, 1H), 1,02 – 0,96 (m, 2H), 0,96 – 0,91 (m, 2H), 0,58 – 0,48 (m, 2H), 0,33 – 0,24 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 401,2, RT 2,93 minutos, pureza 99% (*Método 10*), pico dividido (50,19% y 48,91%).

EJEMPLO 73

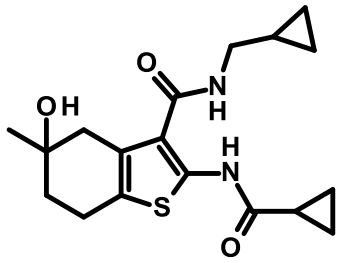


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(pirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Ejemplo 40 (50 mg, 0,13 mmol) se disolvió en DCM (4 ml) y se añadió EDCI (40 mg, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió pirrolidina [123-75-1] (0,023 ml, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua, solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (22 mg, 38%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz,

CD_3OD) 3,60 (t, *J* 6,8 Hz, 2H), 3,49 – 3,43 (m, 2H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,21 – 3,15 (m, 1H), 2,94 – 2,75 (m, 5H), 2,13 – 2,06 (m, 1H), 2,04 – 1,97 (m, 2H), 1,94 – 1,84 (m, 3H),1,82 – 1,75 (m, 1H), 1,14 – 1,05 (m, 1H), 1,02 – 0,90 (m, 4H), 0,55 – 0,49 (m, 2H), 0,30 – 0,25 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 416,2, RT 3,10 minutos, pureza 100% (*Método 10*).

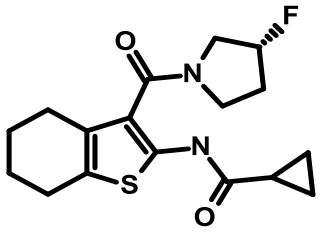
EJEMPLO 74



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 63* (50 mg, 0,14 mmol) en THF (0,30 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota trietilborohidruro de litio [22560-16-3] (0,11 ml, 0,19 mmol). Después de agitar durante 5 minutos la reacción se dejó a calentar a r.t. y se agitó durante el fin de semana. También se añadió trietilborohidruro de litio [22560-16-3] (0,11 ml, 0,19 mmol) gota a gota a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó a calentar a r.t. y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua a 0 °C y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por TLC prep (eluido con DCM/MeOH (NH_4OH10%) 5%) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (20 mg, 40%). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 249,20, RT 2,16 minutos, pureza 98,83% (*Método 8*).

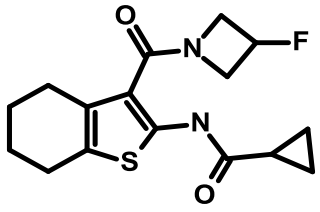
EJEMPLO 75



N-[3-[(3R)-3-Fluoropirrolidin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

Al clorhidrato de (R)-(-)-3-fluoropirrolidina [136725-55-8] (13 mg, 0,10 mmol) se añadió MP-carbonato (90 mg, 0,30 mmol) en DCM (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 3 h. La mezcla se filtró y se lavó con DCM (2 x 1 ml) y se concentró *al vacío*. A la amina se añadió el *intermediario 73* (25 mg, 0,10 mmol) y DMF (1 ml). La mezcla se calentó en el microondas a 120 °C durante 30 minutos. También se añadieron clorhidrato de (R)-(-)-3-fluoropirrolidina [136725-55-8] (13 mg, 0,10 mmol) y MP-carbonato (90 mg, 0,303 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 140 °C y la mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,0071 g, 21%). LCMS $[M+H]^+$ 337,2, RT 4,1 minutos, 88,18% de pureza (*Método 9*).

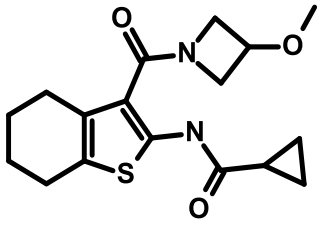
EJEMPLO 76



N-[3-(3-Fluoroazetidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

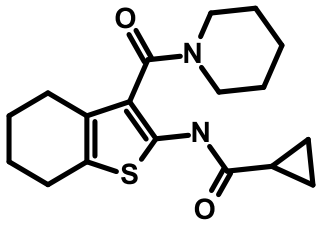
El método para el Ejemplo *75* utilizó 3-fluorociclobutanamina [1234616-60-4] (9,5 mg, 0,11 mmol) que sustituye al clorhidrato de (R)-(-)-3-fluoropirrolidina [136725-55-8] para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,0073 g, 21%). LCMS $[M+H]^+$ 337,2, RT 4,8 minutos, 99,23% de pureza (Método *9*).

EJEMPLO 77



Al clorhidrato de 3-metoxiazetidina [148644-09-1] (28 mg, 0,23 mmol) se añadió MP-carbonato (130 mg, 0,44 mmol) y DCM (1,5 ml) y la mezcla se agitó a r.t. durante 3 h. La mezcla se filtró y se lavó con DCM (500 ml), se añadieron COMU (80 mg, 0,18 mmol) y el *intermediario* 16 (40 mg, 0,151 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante la noche. Se añadió agua (2 ml) y la mezcla se filtró a través de un cartucho de separación de fase. La fase acuosa también se extrajo con DCM (2 x 2ml) y la fase orgánica se concentró *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,0074 g, 15%). LCMS $[M+H]^+$ 335,1425, RT 4,06 minutos, 94,53% de pureza (*Método 20*).

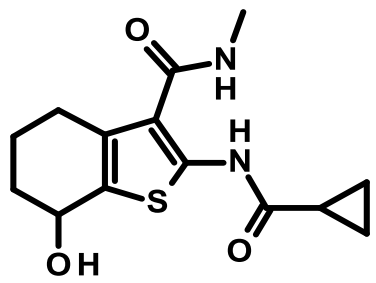
EJEMPLO 78



N-[3-(Piperidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

Al *intermediario 16* (100 mg, 0,38 mmol) se añadió DCM (3 ml) y piperidina [110-89-4] (48 mg, 0,57 mmol). Se añadió una solución de EDCI (0,089 g, 0,45 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua y se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fase, se lavó con DCM (5 ml) y la mezcla se concentró para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 20 - 100% de EtOAc/hexano) para proporcionar el producto que se liofilizó a partir de MeCN/agua, para proporcionar el *compuesto d*el *título* (37 mg, 30%). δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 10,47 (s, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,51 (t, *J* 6,1 Hz, 2H), 2,25 (s, 2H), 1,97 – 1,82 (m, 1H), 1,73 – 1,55 (m, 5H), 1,56 – 1,39 (m, 4H), 1,39 – 1,19 (m, 2H), 0,79 – 0,63 (m, 4H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 333,8, RT 2,183 minutos (*Método 2*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 333,8, RT 2,171 minutos (*Método 3*).

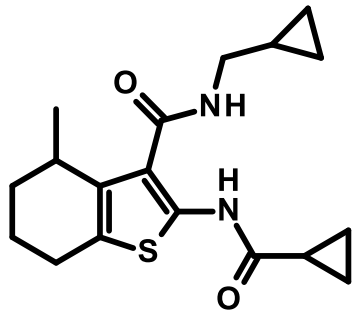
EJEMPLO 79



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-7-hidroxi-N-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *intermediario* 77 en MeOH (3 ml) se añadió borohidruro de sodio (26 mg, 0,68 mmol) en porciones durante un período de 40 minutos. Se añadieron borohidruro de sodio adicional (5 eq) y seis lotes adicionales de borohidruro de sodio (3 eq.) cada 30 minutos. La mezcla de reacción se añadió a EtOAc/agua, se lavó con agua (3 x), se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se eliminó para proporcionar el producto bruto (22 mg) como un sólido blanco que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 30 - 90% de EtOAc en hexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (11 mg, 27%). δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,44 (s, 1H), 7,55 – 7,35 (m, 1H), 5,28 (d, *J* 6,3 Hz, 1H), 4,67 – 4,51 (m, 1H), 2,78 (d, *J* 4,6 Hz, 3H), 2,59 (dt, *J* 17,4, 5,4 Hz, 1H), 1,98 – 1,78 (m, 3H), 1,72 – 1,51 (m, 2H), 0,93 – 0,77 (m, 4H). LCMS $[M-H]^-$ 293,0, RT 1,276 minutos, 89,4% de pureza (030114-6140-10072, registro pH3 *Método 2*). LCMS (ES+) $[M+Na]^+$ 317,6, RT 1,254 minutos, 91,0% de pureza (*Método 3*).

EJEMPLO 80

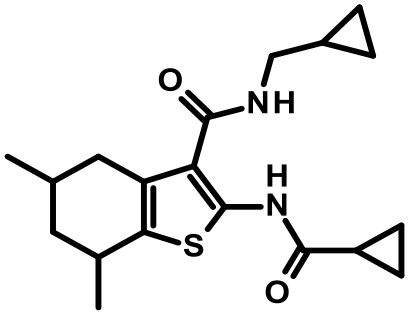


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *intermediario 80* (181 mg, 0,65 mmol) en

DCM (4 ml) se añadió ciclopropilmetilamina [2516-47-4] (92 mg, 1,30 mmol) seguido por EDCI (186 mg, 0,97 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante 45 minutos antes de dejar durante 3 días a r.t. La reacción se vertió en EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (2 x), solución acuosa de ácido clorhídrico 0,1 M y se secó ($MgSO_4$). La mezcla se filtró y se concentró *al vacío* para producir un aceite/goma marrón que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 20% de EtOAc en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (43 mg, 20%). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 10,64 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 3,24 – 3,10 (m, 2H), 3,04 (dt, *J* 13,0, 6,2 Hz, 1H), 2,62 – 2,54 (m, 2H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,87 – 1,64 (m, 3H), 1,58 – 1,42 (m, 1H), 1,05 (d, *J* 6,9 Hz, 4H), 0,81 (d, *J* 4,9 Hz, 4H), 0,47 – 0,37 (m, 2H), 0,31 – 0,14 (m, 2H).

EJEMPLO 81

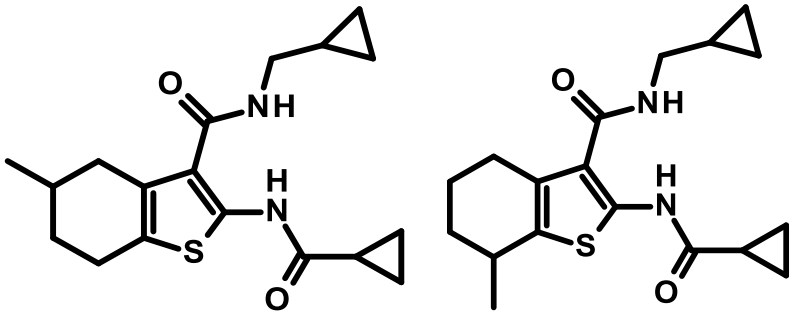


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una mezcla del *intermediario 83* (103 mg, 0,35 mmol), EDCI (67 mg, 0,35 mmol) y ciclopropilmetilamina [2516-47-4] (37 mg, 0,52 mmol) en DCM (5 ml) se agitó durante la noche. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se hizo pasar a través de un cartucho separador de fase y la

fase orgánica se concentró al vacío sobre sílice. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 5% - 40% de EtOAc en *isohexano*) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (31 mg, 26%) como un sólido blanco que se liofilizó durante la noche a partir de MeCN/agua. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,12 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 3,15-3,23 (m, 1H), 3,05-3,12 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 2,60-2,68 (m, 1H), 2,20-2,31 (m, 1H), 1,84-1,93 (m, 2H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,18 (d, *J* 6,7 Hz, 3H), 0,97-1,07 (m, 2H), 1,03 (d, *J* 6,4 Hz, 3H), 0,78-0,89 (m, 4H), 0,40-0,45 (m, 2H), 0,21-0,25 (m, 2H).

EJEMPLOS 82 y 83



Ejemplo 82

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

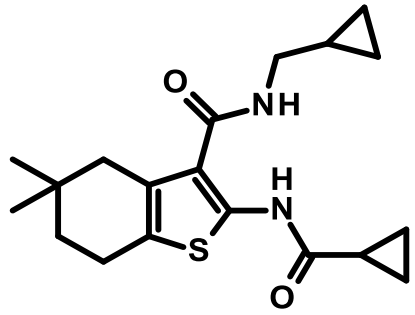
Ejemplo 83

2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El método para el Ejemplo *81* utilizó una mezcla ~25:1 de los *intermediarios 88* 5-isómero y 89 7-isómero (98 mg, 0,350 mmol) que sustituye a el *Intermediario 83* para proporcionar los compuestos del título (34 mg, 0,10 mmol) como una mezcla ~60:1 del *Ejemplo 82,* 5-isómero : *Ejemplo 83,* 7-isómero. *Ejemplo 82:* δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,19 (s,

1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 3,15-3,22 (m, 1H), 3,07-3,13 (m, 1H), 2,56-2,73 (m, 3H), 2,28 (m, 1H), 1,70-1,92 (m, 3H), 1,30-1,41 (m, 1H), 1,00-1,10 (m, 1H), 1,03 (d, *J* 6,6 Hz, 3H), 0,79-0,88 (m, 4H), 0,40-0,45 (m, 2 H), 0,21-0,25 (m, 2 H).). LCMS $[M+H]^+$ 333,8, RT 2,72 minutos, (*Método 2*), LCMS $[M+H]^+$ 333,8, RT 2,70 minutos, (*Método 3*).

EJEMPLO 84

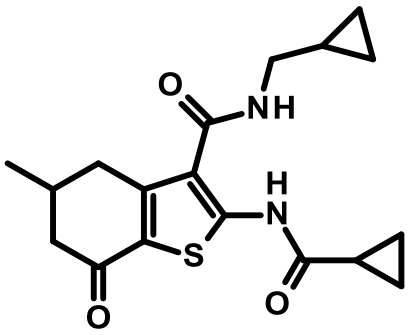


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5,5-dimetil-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *intermediario 92* (150 mg, 0,51 mmoL) y ciclopropilmetanamina [2516-47-4] (0,067 ml, 0,77 mmoL) en DCM (5 ml) se añadió EDCI (157 mg, 0,82 mmoL) y la solución resultante se agitó a r.t. bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 20 h la mezcla se diluyó con DCM (15 ml) y solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (10 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa también se extrajo con DCM (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución con 100% de DCM seguido por un gradiente de EtOAc 0 a 50% en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (60 mg, 34%) como un sólido blanco. δ_H (250 MHz, Cloroformo-*d*) 12,16 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,37 – 3,24 (m, 2H), 2,68 (t, *J* 6,5 Hz, 2H),

2,46 (s, 2H), 1,74 – 1,56 (m, 3H), 1,17 – 1,05 (m, 3H), 1,02 (s, 6H), 0,95 – 0,82 (m, 2H), 0,67 – 0,52 (m, 2H), 0,34 – 0,23 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 347, RT 4,22 minutos, 98% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 85

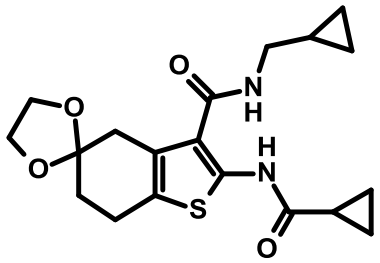


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-metil-7-oxo-5,6-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *intermediario 95* (290 mg, 0,99 mmol) y trietilamina (0,2 ml, 1,44 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo [4023-34-1] (0,12ml, 1,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo adicional [4023-34-1] (0,12 ml, 1,32 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h a r.t. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (20 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa restante se extrajo con DCM adicional (2 x 10 ml) y se lavó con agua (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío* y se purificaron por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 30 - 60% de EtOAc/heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (90 mg, 34%) como un sólido anaranjado. δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 12,31 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,37 – 3,30 (m,

2H), 3,10 (dd, *J* 15,3, 4,3 Hz, 1H), 2,64 (dd, *J* 16,3, 2,9 Hz, 1H), 2,57 (dd, *J* 15,3, 9,8 Hz, 1H), 2,51 – 2,41 (m, 1H), 2,32 (dd, *J* 16,2, 11,9 Hz, 1H), 1,74 – 1,67 (m, 1H), 1,21 (d, *J* 6,5 Hz, 3H), 1,19 – 1,15 (m, 2H), 1,14 – 1,06 (m, 1H), 0,99 – 0,94 (m, 2H), 0,65 – 0,58 (m, 2H), 0,34 – 0,29 (m, 2H).

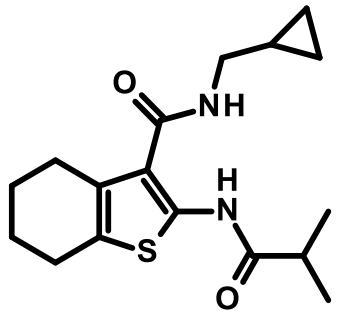
EJEMPLO 86



2'-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)spiro[1,3-dioxolano-2,5'-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno]-3'-carboxamida

El *intermediario 34* (540 mg, 1,67 mmol) se disolvió en DMF (10 ml) y se añadieron trietilamina (425 mg, 4,17 mmol) y clorhidrato de ciclopropanometilamina [7252-53-1] (290 mg, 2,67 mmol) antes de la adición de EDCl (512 mg, 2,67 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 72 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con agua (3 x 15 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-50% de EtOAc/isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (420 mg, 67%) como una goma amarilla. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 377,0, RT 1,367 minutos, pureza 98,0% (*Método 4*).

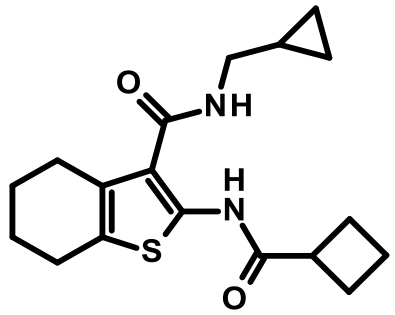
EJEMPLO 87



N-(Ciclopropilmetil)-2-(2-metilpropanoilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *intermediario 96* (60 mg, 0,24 mmol) y trietilamina (50 µL, 0,36 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se añadió cloruro de 2-metilpropanoílo [79-30-1] (38 µl, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos luego a r.t. durante 45 minutos. Se añadió la solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (2 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente. La fase orgánica se aisló, se secó ($MgSO_4$) se filtró antes de concentrar *al vacío*. La purificación antes de la cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 15 - 30% de EtOAc/heptanos) proporcionó el *compuesto d*el *título* (37 mg, 47%) como un sólido amarillo. δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 12,17 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,28 (dd, *J* 7,1, 5,2 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* 5,7 Hz, 2H), 2,71 – 2,67 (m, 2H), 2,64 (p, *J* 6,9 Hz, 1H), 1,91 – 1,81 (m, 4H), 1,27 (d, *J* 7,0 Hz, 6H), 1,10 – 1,01 (m, 1H), 0,60 – 0,55 (m, 2H), 0,29 – 0,25 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 321,1, RT 3,91 minutos, 97% de pureza (*Método 10*).

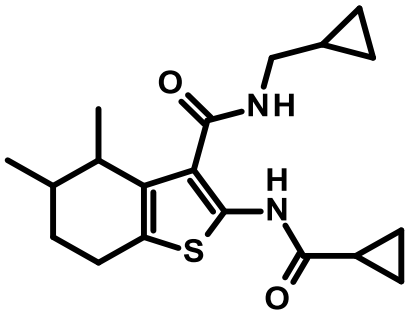
EJEMPLO 88



2-(Ciclobutanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *intermediario 96* (100 mg, 0,4 mmol) y trietilamina (85 µL, 0,61 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se añadió cloruro de ciclobutanocarbonilo [5006-22-4] (50 µL, 0,49 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos y luego a r.t. durante 45 minutos. Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (2 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente. La capa orgánica se aisló y se secó ($MgSO_4$) se filtró antes de concentrar *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 15 - 30% de EtOAc/heptanos) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (70 mg, 52%) como un sólido blancuzco. δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 11,99 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,29 – 3,19 (m, 3H), 2,71 (t, *J* 5,6 Hz, 2H), 2,67 (t, *J* 5,5 Hz, 2H), 2,42 – 2,32 (m, 2H), 2,30 – 2,20 (m, 2H), 2,05 – 1,88 (m, 2H), 1,88 – 1,78 (m, 4H), 1,08 – 0,99 (m, 1H), 0,55 (dt, *J* 7,8, 5,2 Hz, 2H), 0,25 (q, *J* 4,8 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 333,1, RT 4,04 minutos, 98% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 89



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

ácido 2-(Ciclopropanocarbonilamino)-4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico

A una solución de 2,3-dimetilciclohexanona (MFCD11223163) (2,43 g, 19,2 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió cianoacetato de etilo [105-56-6] (2,25 ml, 21,1 mmol), azufre [7704-34-9] (0,68 g, 21,1 mmol) y dietilamina (2,97 ml, 28,8 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante 18 h seguido por calentamiento a 50 °C durante 7 h. La reacción se dejó enfriar a r.t. durante la noche y la mezcla se concentró *al vacío.* El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con heptano/EtOAc 100:0 a 0:100) para proporcionar *2-amino-4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo* (1,29 g, 26%) que se usó en la etapa siguiente.

A una solución de *2-amino-4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo* (1,29 g, 5,09 mmol) y DIPEA (1,68 ml, 10,17 mol) en DCM (24 ml) se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo [4023-34-1] (0,51 ml, 5,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 1,5 h antes de diluir con DCM (15 ml) y lavar con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (salmuera y $MgSO_4$),

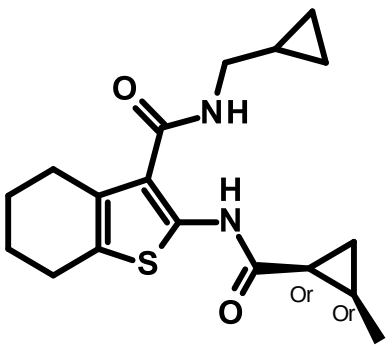
se filtraron y la fase orgánica se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con heptano/EtOAc 100:0 a 60:40) para proporcionar *2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo* (1,47 g, 90%).

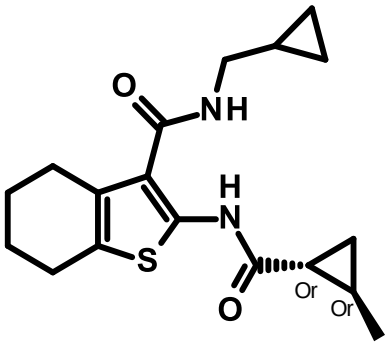
Se añadió solución acuosa de NaOH 1 M (2 ml) a una solución de *2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo* (1,47 g, 4,57 mmol) en una mezcla 8:1 de THF:agua (9 ml). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 12,5 h. Se añadió una porción adicional de solución acuosa de NaOH 1 M (2 ml) y la agitación continuó durante 6 h adicionales. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, se diluyó con agua (30 ml) y se lavó con DCM (2 x 20 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 5 con solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M y el sólido se filtró y se lavó con agua y heptano para proporcionar ácido *2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico* que se utilizó en la siguiente etapa. LCMS $[M+H]^+$ 294,0, RT 3,749 minutos, 98,9% de pureza.

A una solución de ácido *2-(ciclopropanocarbonilamino)-4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico* (200 mg, 0,68 mmol) en DCM (4 ml) se añadió ciclopropilmetilamina [2516-47-4] (97,0 mg, 1,36 mmol) seguido por EDCI (196 mg, 1,02 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante 3 h antes de calentar a 80 °C en un microondas durante 2 h y se dejó durante la noche a r.t. La reacción se vertió en EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (2 x), solución

acuosa de ácido clorhídrico 0,1 M (1 x) y se secó ($MgSO_4$). La mezcla se filtró y el solvente se eliminó *al vacío* para producir un aceite/goma marrón que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 20% de EtOAc en heptano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (46 mg, 19%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 12,28 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,40 (ddd, *J* 13,0, 7,2, 5,5 Hz, 1H), 3,27 (ddd, *J* 13,7, 7,2, 4,7 Hz, 1H), 2,84 (p, *J* 6,8 Hz, 1H), 2,80 – 2,64 (m, 2H), 2,13 – 2,02 (m, 1H), 1,72 – 1,62 (m, 3H), 1,18 – 1,04 (m, 8H), 0,90 (dq, *J* 7,1, 3,5 Hz, 2H), 0,61 (dt, *J* 7,9, 4,7 Hz, 2H), 0,31 (q, *J* 4,6 Hz, 2H).

EJEMPLO 90 y 91





Ejemplo 90

N-(ciclopropilmetil)-2-[(2-metilciclopropanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida – Diastereómero 1

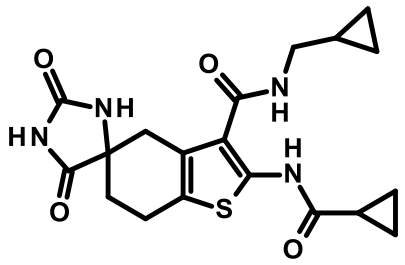
Ejemplo 91

N-(ciclopropilmetil)-2-[(2-metilciclopropanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida – Diastereómero 2

A una solución del *intermediario 96* (250 mg, 0,65 mmol, 65% de pureza) y trietilamina (140 µL, 1 mmol) en DCM (8 ml) a 0 °C se añadió cloruro de 2-metilciclopropano-1-carbonilo [60733-34-8] (120 µl, 1,01 mol, densidad asumida 1,00). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos luego a r.t. durante 45 minutos. Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (2 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) se filtró antes de concentrar *al vacío*. La purificación por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 30% de EtOAc/heptano) proporcionó un sólido blanco (210 mg), que consiste en aproximadamente una mezcla 8:2 de diastereómeros por LCMS. La purificación por HPLC preparativa básica proporcionó la mezcla de diastereómeros (140 mg, 63%) como un sólido blanco. Los cuatro diastereómeros se separaron por HPLC quiral que incluye los *compuestos d*el *título 90 y 91 como sólidos blancos.* Diastereómero 1 (35 mg, 16%) y Diastereómero 2 (4,5 mg, 2,1%). Los estudios ^{1}H RMN no pudieron caracterizar los respectivos diastereómeros. Diastereómero 1*:* δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,22 (br s, 1H), 7,56 (br s, 1H), 3,14 (t, *J* 6,2 Hz, 2H), 2,68 – 2,61 (m, 3H), 2,61 – 2,56 (m, 2H), 1,80 – 1,67 (m, 4H), 1,67 – 1,60 (m, 1H), 1,31 – 1,21 (m, 1H), 1,06 – 0,99 (m, 4H), 0,73 – 0,66 (m, 1H), 0,46 – 0,39 (m, 2H), 0,23 (q, *J* 4,9, 4,4 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 333,2, RT 4,11 minutos, 100% de pureza, (*Método 10*). 98% ee por UV (*Método 23*). Diastereómero 2*:* δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 12,18 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,29 (dd, *J* 7,1, 5,3 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* 5,7 Hz, 2H), 2,68 (t, *J* 5,9 Hz, 2H), 1,93 – 1,79 (m, 4H), 1,76 – 1,69 (m, 1H), 1,36 – 1,27 (m, 1H), 1,18 (d, *J* 6,2 Hz, 3H), 1,11 – 0,99 (m, 3H), 0,62 – 0,54 (m, 2H), 0,31 – 0,22 (m, 2H). SFCMS quiral $[M+H]^+$

333,2, RT 17,74 minutos, 100% de pureza, 100% ee por UV (*Método 23*).

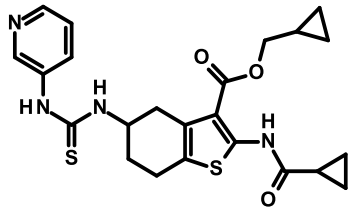
EJEMPLO 92



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-2',5'-dioxo-spiro[6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-5,4'-imidazolidino]-3-carboxamida

El *intermediario 62* (420 mg, 1,26 mmol) se disolvió en EtOH (2,5 ml) y agua (2,5 ml). Se añadió cianuro de potasio [151-50-8] (123 mg, 1,90 mmol) seguido por carbonato de amonio (850 mg, 8,84 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 1 h antes de enfriar a r.t. durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, se añadió agua y la mezcla se filtró para proporcionar un sólido. El filtrado se extrajo con *n*-butanol, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se trituró con Et_2O, se filtró y se secó en un horno a 40 °C para proporcionar el *compuesto d*el *título* (410 mg, 81%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 2,89 (td, *J* = 14,6, 13,7, 8,1 Hz, 3H), 2,50 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,66 (q, *J* = 13,2, 11,5 Hz, 3H), 0,94 – 0,33 (m, 5H), 0,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), -0,00 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 403,19, RT 1,77 minutos (*Método 8*).

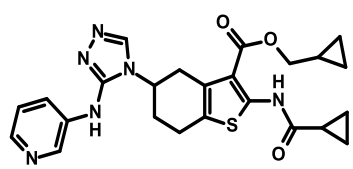
EJEMPLO 93



2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-(3-piridilcarbamotioilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de ciclopropilmetilo

El *intermediario 101* (500 mg, 1,5 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y DIPEA (290 mg, 2,2 mmol), y se añadió isotiocianato de 3-piridilo [17452-27-6] (310 mg, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~2 h antes de lavar con agua y salmuera y filtrar a través de un cartucho de separación de fase. La fase orgánica se concentró *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 50 - 100% de EtOAc/hexano ao 0 - 5% de MeOH/EtOAc) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,59 g, 83%) como una goma incolora que cristalizó en reposo. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,17 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,59 (d, *J* 2,6 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,15 – 7,93 (m, 2H), 7,34 (dd, *J* 8,3, 4,7 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,14 (d, *J* 7,3 Hz, 2H), 3,28 – 3,17 (m, 1H), 2,78 – 2,69 (m, 3H), 2,12 – 1,97 (m, 2H), 1,95 – 1,82 (m, 1H), 1,32 – 1,16 (m, 1H), 1,00 – 0,83 (m, 4H), 0,64 – 0,53 (m, 2H), 0,45 – 0,33 (m, 2H).

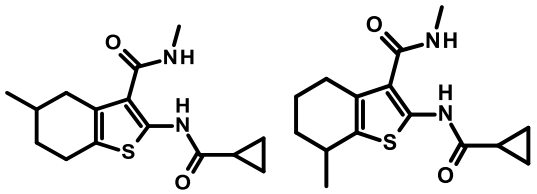
EJEMPLO 94



2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-(3-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de ciclopropilmetilo

El *Ejemplo 93* (576 mg, 1,22 mmol) se disolvió en DMF (10 ml) y se añadieron hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (123 mg, 1,84 mmol) y cloruro mercúrico [7487-94-7] (366 mg, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 minutos y se añadió trietilamina (187 mg, 1,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~5 minutos antes de calentar a 60 °C durante ~3 h. La mezcla de reacción se enfrió a r.t., se diluyó con MeCN (20 ml) se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con MeCN (3 x 10 ml). El filtrado amarillo pálido se concentró *al vacío* para producir un sólido color tostado que se disolvió en 5% de MeOH/DCM, se lavó con agua (2 x) y salmuera, se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fase y la fase orgánica se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido color tostado que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 2 - 15% de MeOH/DCM) seguido por una segunda purificación por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 1 – 6% de MeOH/DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (216 mg, 37%). δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,17 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,76 (d, *J* 2,6 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,16 – 8,03 (m, 2H), 7,38 – 7,23 (m, 1H), 4,64 – 4,46 (m, 1H), 4,17 – 4,01 (m, 2H), 3,43 (dd, *J* 16,5, 5,2 Hz, 1H), 2,93 – 2,82 (m, 3H), 2,37 – 2,12 (m, 2H), 2,08 – 1,96 (m, 1H), 1,21 – 1,06 (m, 1H), 1,03 – 0,83 (m, 4H), 0,49 – 0,35 (m, 2H), 0,32 – 0,19 (m, 2H).

EJEMPLOS 95 y 96



Ejemplo 95

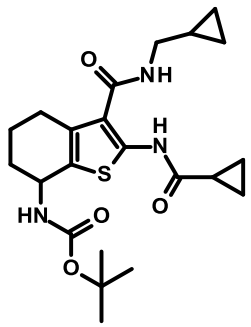
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Ejemplo 96

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Se añadió metilamina 2 M en THF (0,40 ml, 0,80 mmol) a una solución de EDCI (67 mg, 0,35 mmol) y a 3:1 mezcla del *Intermediario 88* y el *Intermediario 89* (151 mg, 0,54 mmol) en DCM (5 ml) y la reacción se dejó agitar durante la noche. Se añadió agua (5 ml), y la mezcla se hizo pasar a través de un cartucho separador de fase, la fase orgánica se concentró *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 5% - 40% de EtOAc en *isohexano*) para proporcionar el producto que se liofilizó a partir de MeCN/agua durante la noche para proporcionar los *compuestos del título Isómeros 95 y 96* (31 mg) como un sólido blanco en la relación 9,5:1. El material se envió para la purificación por HPLC preparativa para proporcionar una mezcla 9:1 de *compuesto del título del Ejemplo 95* y *compuesto del título del Ejemplo 96* (3,2 mg, 2%) como un sólido blanco. Isómero mayor *compuesto del título ejemplo 96*: δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,32 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,75 (d, 3H, *J* = 4,4 Hz), 2,59 (m, 2H), 1,77-1,93 (m, 3H), 1,50-1,65 (m, 1H), 1,28-1,36 (m, 1H), 1,18 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz), 0,81 (m, 4H).

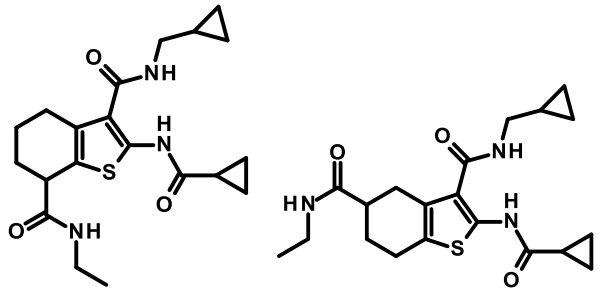
EJEMPLO 97



N-[2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-7-il]carbamato de *ter*-Butilo

Al *intermediario 104* (700 mg, 1,84 mmol) disuelto en DCM (50 ml) se añadió 1-ciclopropilmetanamina [2516-47-4] (0,63 ml, 7,36 mmol) y EDCI (600 mg, 3,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h antes de diluir con DCM (50 ml) y lavar con agua, solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M y solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice para proporcionar el *compuesto d*el *título* (319 mg, 40%) como un sólido blanco. 25 mg se purificó por HPLC preparativa (básica) para proporcionar el compuesto puro (5 mg) para análisis. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 4,79 – 4,67 (m, 1H), 3,24 (d, *J* 6,9 Hz, 2H), 2,76 – 2,64 (m, 2H), 2,08 – 1,91 (m, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,10 (m, 1H), 1,01 – 0,91 (m, 4H), 0,56 – 0,51 (m, 2H), 0,31 – 0,26 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 434,2, RT 3,87 minutos, 96% de pureza (*Método 10*).

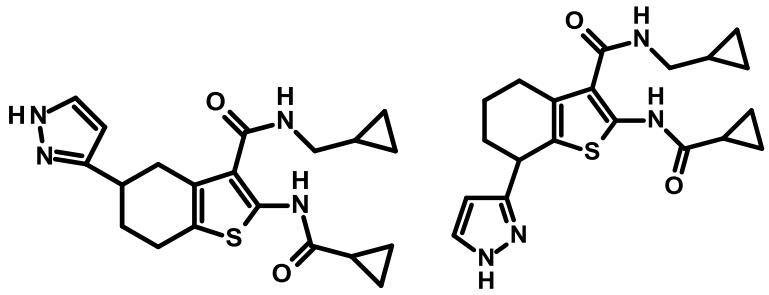
EJEMPLOS 98 y 99



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N7-etil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,7-dicarboxamida

Una mezcla de los intermediarios 109 y 110 (30 mg, 0,083 mmol) (6% el *intermediario 110*) se disolvió en DCM (3 ml) luego se añadió EDCI (24 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. Se añadió etil amina 2 M en THF (0,083 ml, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua, solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (16 mg, 50%) como un sólido blanco que contenía 91% del *7-isómero del compuesto d*el *título* del E*jemplo 98* y 9% del *5-isómero del compuesto d*el *título del Ejemplo 99*. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 3,62 (t, *J* 6,3 Hz, 1H, 7-isómero), 3,29 – 3,16 (m, 4H), 2,87 – 2,66 (m, 2H, 7-isómero, 4H, 5-isómero), 2,60 – 2,47 (m, 1H, 5-isómero), 2,12 – 1,95 (m, 3H, 7-isómero, 1H, 5-isómero), 1,93 – 1,87 (m, 1H, 5-isómero), 1,85 – 1,67 (m, 2H, 7-isómero, 1H, 5-isómero), 1,22 – 1,05 (m, 4H), 1,03 – 0,89 (m, 4H), 0,59 – 0,49 (m, 2H), 0,32 – 0,25 (m, 2H). 9% 5-regioisómero presente. LCMS $[M+H]^+$ 390,2, RT 2,82 minutos, 90% 7-isómero, 9% 5-isómero (*Método 10*).

EJEMPLOS 100 y 101



Ejemplo 100

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(1H-pirazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

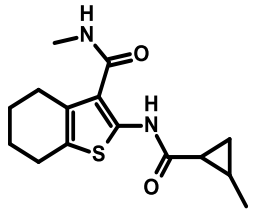
Ejemplo 101

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-7-(1H-pirazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Al *intermediario 111* (22 mg, 0,089 mmol) y 2-ciano-N-(ciclopropilmetil)acetamida [114153-25-2] (15 mg, 0,0977 mmol) en THF (0,6 ml) se añadió acetato de amonio (7 mg, 0,0908 mmol) y ácido acético (5,4 mg, 0,089 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió azufre [7704-34-9] (8 mg, 0,250 mmol), EtOH (1,8 ml) y trietilamina (30 mg, 0,294 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y EtOAc (5 ml) y se añadió bisulfato de potasio 5% (2 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para producir un aceite marrón. A este aceite se añadió DCM (0,8 ml), DIPEA (17 mg, 0,132 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo [4023-34-1] (11 mg, 0,1031 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de

hidrógeno carbonato de sodio (2 ml) y la mezcla se filtró a través de un cartucho de separación de fase. La capa acuosa también se extrajo con DCM (2 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron *al vacío*. A esto se añadió DCM (2 ml) y TFA (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 2 h y luego se concentró *al vacío*. La purificación se llevó a cabo por HPLC de fase inversa (básica) para proporcionar los compuestos *del título ejemplos 100 y 101* (2,1 mg, 6,2%) en la relación de 8/2 respectivamente. LCMS $[M+H]^+$ 385,06, RT 3,87 minutos, 82,13%; $[M+H]^+$ 385,00, RT 3,63 minutos, 17,87% (*Método 13*). LCMS $[M+H]^+$ 385,15, $[M+Na]^+$ 407,08, RT 3,87 minutos, 84,06%; $[M+H]^+$ 385,15, RT 3,95 minutos, 15,94% (*Método 21*).

EJEMPLO 102

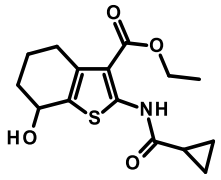


N-Metil-2-[(2-metilciclopropanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

2-Metil-cloruro de ciclopropanocarbonilo [52194-65-7] (0,06 ml, 0,5 mmol) se añadió a una solución del *intermediario 113* (100 mg, 0,48 mmol) y DIPEA (0,21 ml, 1,2 mmol) en DCM (5 ml) y la reacción se dejó agitar durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con salmuera (20 ml), se hizo pasar a través de un cartucho separador de fase y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 10% - 50% de EtOAc en *isohexano*) para proporcionar el producto que se liofilizó en MeCN/agua durante la noche. Este proporcionó el

*compuesto d*el *título* (93 mg, 67%) como un sólido blancuzco como una mezcla de 6:1 de diastereómeros ciclopropilo. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,41 (s, 0,14H) y 11,35 (s, 0,86H), 7,40-7,49 (m, 1H), 2,78 (d, 3H, *J* 4,6 Hz), 2,58-2,64 (m, 4H), 1,89-1,94 (0,14H), 1,70-1,76 (m, 4H), 1,63-1,68 (m, 0,86H), 1,22-1,36 (m, 1H), 1,10 (d, 3 H, *J* 6,0 Hz), 0,98-1,06 (m, 1H), 0,78-0,82 (m, 0,14H), 0,68-0,74 (m, 0,86H).

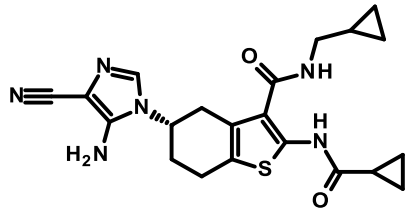
EJEMPLO 103



2-(ciclopropanocarbonilamino)-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Al 2-(ciclopropanocarbonilamino)-7-oxo-5,6-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo del *Intermediario 74* (102 mg, 0,33 mmol) disuelto en 1,4-dioxano (2 ml) y MeOH (0,5 ml) y se calentó a 40 °C se añadió borohidruro de sodio [16940-66-2] (28 mg, 0,75 mmol) en porciones durante un período de aproximadamente 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C bajo nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y el precipitado blanco formado se filtró bajo presión reducida y se lavó con agua para proporcionar el *compuesto d*el *título* (89 mg, 87%) como un sólido blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 11,24 (s, 1H), 5,34 (br. s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,29 (q, *J* 7,1 Hz, 2H), 2,73 – 2,61 (m, 2H), 2,06 – 1,93 (m, 1H), 1,94 – 1,76 (m, 2H), 1,72 – 1,50 (m, 2H), 1,31 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,00 – 0,77 (m, 4H).

EJEMPLO 104

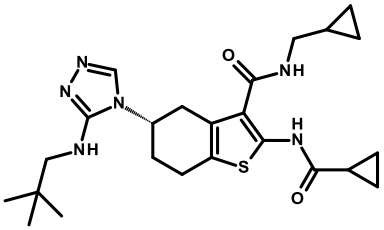


(5S)-5-(5-Amino-4-ciano-imidazol-1-il)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Al 4-metilbencensulfonato de aminopropanodinitrilo (1:1) [5098-14-6] (0,15 g, 0,6 mmol) agitado en MeCN (2 ml) se añadió trietilamina (84 µL, 0,6 mmol) y trietilortoformiato [122-51-0] (100 µL, 0,6 mmol). La reacción se selló y se calentó a 90 °C durante 1 h. El *intermediario 117* (0,2 g, 0,6 mmol) se añadió seguido por MeCN adicional (3 ml). La suspensión se sometió a sonicación y se agitó durante 15 minutos, la reacción se calentó a 60 °C durante 45 minutos antes de concentrar *al vacío.* El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). Se obtuvo una emulsión y la mezcla se diluyó con DCM, agua y salmuera. La fase orgánica se recolectó y la fase acuosa se extrajo con DCM adicional (2 x 50 ml). La capa acuosa se ajustó a pH 8 usando solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar el producto bruto como un sólido marrón claro (280 mg) que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 -10% de MeOH en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* como un sólido que se trituró con EtOAc y heptano (1:1) para proporcionar el *compuesto d*el *título* purificado (65 mg, 26%) como un sólido de color crema. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,22 (s, 1H), 7,68 (t, *J* 5,7 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,35 – 4,23 (m, 1H), 3,20 – 3,08 (m, 2H), 3,08 –

3,01 (m, 1H), 2,99 – 2,89 (m, 1H), 2,89 – 2,74 (m, 2H), 2,21 – 2,05 (m, 2H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,07 – 0,97 (m, 1H), 0,90 – 0,79 (m, 4H), 0,44 – 0,32 (m, 2H), 0,26 – 0,12 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 425,1, RT 2,59 minutos, pureza 97% (*Método 10*).

EJEMPLO 105

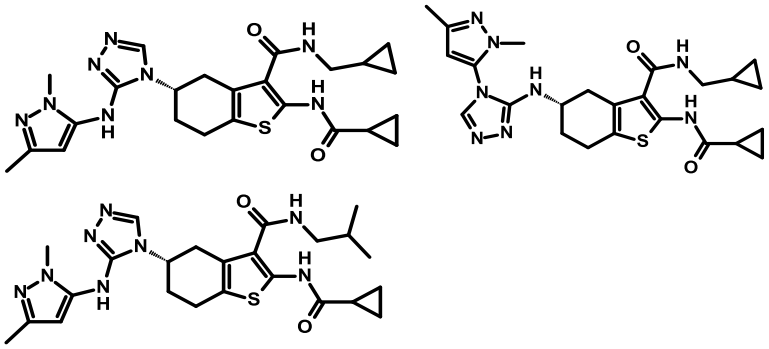


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(2,2-dimetilpropilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 119* (150 mg, 0,268 mmol) se disolvió en EtOH (10 ml) y ácido fórmico [64-18-6] (10 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno y se añadió una suspensión de paladio en carbón 10% (100 mg, 0,94 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió paladio en carbón 10% (50 mg) adicional. La mezcla luego se calentó a 80 °C durante 3 h adicionales antes de enfriar y filtrar a través de celite. El solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar una goma rosada que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-5% de EtOAc/isohexano) para proporcionar el producto deseado como un sólido impuro que se repurificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-3% de EtOAc/isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (65 mg, 51%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,23 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,69 (t, *J* 5,7 Hz, 1H), 5,85

(t, *J* 6,4 Hz, 1H), 4,36 (p, *J* 5,0 Hz, 1H), 3,23 – 3,02 (m, 5H), 2,83 (s, 3H), 2,14 (s, 2H), 1,97 – 1,89 (m, 1H), 1,12 – 0,92 (m, 1H), 0,90 (s, 11H), 0,43 – 0,33 (m, 2H), 0,20 (ddd, *J* 5,6, 4,7, 3,6 Hz, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 471,2, RT 2,11 minutos, 100,0% de pureza (*Método 3*).

EJEMPLO 106, 107 y 108



Ejemplo 106

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Ejemplo 107

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[4-(2,5-dimetilpirazol-3-il)-1,2,4-triazol-3-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Ejemplo 108

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-isobutil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 120* (3,50 g, 7,19 mmol) se disolvió en DMF (94 g, 1,29 mol). Se añadió hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (0,62 g, 9,35 mmol) seguido por cloruro mercúrico [7487-94-7] (2,54 g, 9,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~10 minutos y trietilamina

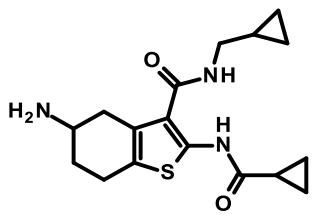
(0,81 g, 7,91 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante ~2,5 h. Se añadieron formil hidrazina [624-84-0] (0,22 g, 3,60 mmol) y cloruro mercúrico [7487-94-7] (1,75 g, 3,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante ~1 h. La mezcla se enfrió a r.t. y dejó reposar durante el fin de semana. Se añadió trietilamina adicional (0,81 g, 7,96 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante ~1 h. La mezcla de reacción se enfrió a r.t. y se diluyó con MeCN (100 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeCN (2 x 50 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para producir el producto bruto como una goma anaranjada/marrón que se disolvió en 5% de MeOH/DCM, se lavó con agua y salmuera, se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fase y la fase orgánica se concentró al vacío para producir un sólido anaranjado/marrón (~5,5 g) que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 2-15% de MeOH/DCM) para proporcionar *compuesto d*el *título 106* (contaminado con *compuesto d*el *título 108)* y *compuesto d*el *título 107. Compuesto d*el *título 108* estaba presente como resultado de una impureza de 2-metilpropan-1-amina en la ciclopropilmetanamina usada en la preparación del *intermediario 114*) *Compuesto d*el *título 106* también *se* purificó por cromatografía de fase inversa en sílice C18 para proporcionar el *compuesto d*el *título 106* (1,57 g, 44,1% como una mezcla 2:1 de rotámeros) como un sólido blanco. Las fracciones de fase inversa que contienen el *compuesto d*el *título 108* también se purificaron por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto d*el *título ejemplo 108* (15 mg, 0,030 mmol, 0,42%) como una mezcla ~2:1 de rotámeros. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 497,36, RT 1,91 minutos, pureza 97,80% (*Método 24*). LCMS

(ES+) $[M+H]^+$ 497,36, RT 1,94 minutos, pureza 97,52% (*Método 25*).

*Compuesto d*el *título del ejemplo 106*: δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,22 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,45-4,40 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,19 – 3,05 (m, 3H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,93-1,90 (m, 1H), 1,04-0,98 (m, 1H), 0,86-0,82 (m, 4H), 0,40-0,36 (m, 2H), 0,22-0,17 (m, 2H), mezcla de rotámeros (2:1). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 495,2, RT 1,68 minutos, 100,0% de pureza (*Método 3*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 495,2, RT 1,63 minutos, 100,0% de pureza (*Método 2*).

*Compuesto d*el *título del ejemplo 107*: δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,00 (br s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,16 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,13-3,08 (m, 3H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,62 – 2,55 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,08-2,05 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,04-0,98 (m, 1H), 0,88-0,79 (m, 4H), 0,41-0,37 (m, 2H), 0,24-0,19 (m, 2H).

EJEMPLO 109

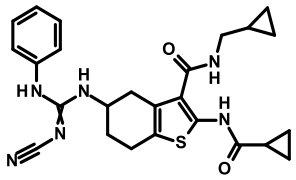


5-Amino-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 114* (10 g, 23,1 mmol) en 1,4-dioxano (120 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (120 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el producto bruto obtenido se lavó con solución de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo con 10% de MeOH:DCM. La capa orgánica se secó

(Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar el *compuesto d*el *título* (6,5 g, 84%) que se trituró usando *n*-pentano. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 3,12-3,09 (m, 4H), 3,07 (s, 1H), 2,97 – 2,88 (m, 1H), 2,70-2,60 (d, *J* 16,1 Hz, 2H), 2,49 – 2,38 (m, 2H), 1,92 – 1,86 (m, 2H), 1,57 – 1,51 (m, 1H), 1,26 – 1,13 (m, 1H), 1,04 – 0,99 (m, 1H), 0,80-0,79 (m, 4H), 0,46 – 0,41 (m, 2H), 0,23-,21 (q, *J* 4,8 Hz, 2H).

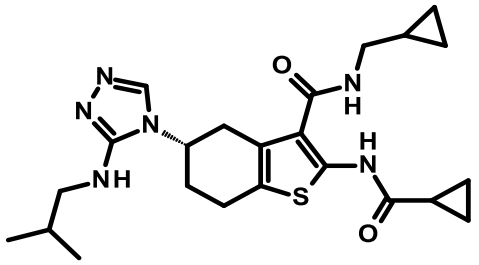
EJEMPLO 110



5-[[N'-Ciano-N-fenil-carbamimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 122* (50 mg, 0,14 mmol) se disolvió en DCM (4 ml) y DIPEA (26 mg, 0,20 mmol) y se añadió el *intermediario 121* (64 mg, 0,270 mmol calculado no real). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en el microondas durante 1 h. La mezcla se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente fue 15-100% de EtOAc/hexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (52 mg) como un sólido color tostado que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto d*el *título* (2,9 mg, 4,5%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 477,8, RT 2,197 minutos, pureza 100,0% (*Método 3*).

EJEMPLO 111

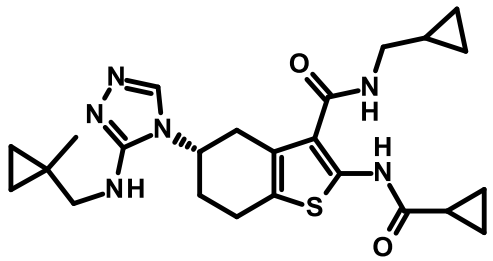


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(isobutilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 124* (266 mg, 0,49 mmol) se disolvió en EtOH (10 ml) y ácido fórmico [64-18-6] (10 ml). A la mezcla de reacción agitada bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió una suspensión de paladio en carbón 10% (200 mg, 1,88 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió paladio en carbón 10% adicional (200 mg, 1,88 mmol) en EtOH (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 3 h adicionales. La mezcla se enfrió y se agitó durante 18 h a r.t. Paladio en carbón 10% adicional (100 mg, 0,94 mmol) se añadió y la mezcla se agitó bajo nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con EtOH (2 x 10 ml). El solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo pálido que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-3% de MeOH/DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (70 mg, 32%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,23 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,69 (t, *J* 5,7 Hz, 1H), 6,06 (t, *J* 5,7 Hz, 1H), 4,25 (dq, *J* 10,0, 4,9 Hz, 1H), 3,23 – 2,79 (m, 6H), 2,83 (s, 2H), 2,14 (td, *J* 9,9, 6,0 Hz, 2H), 1,92 (pd, *J* 6,7, 5,7, 3,4 Hz, 2H), 1,07 – 0,95 (m, 1H), 0,88 (dd, *J* 12,1, 5,3 Hz, 10H), 0,43 – 0,34

(m, 2H), 0,24 – 0,16 (m, 2H).

EJEMPLO 112

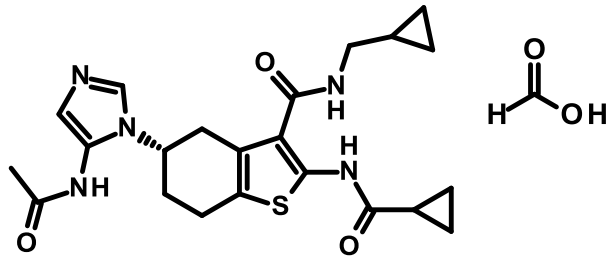


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(1-metilciclopropil)metilamino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 126* (64% de pureza, 485 mg, 0,56 mmol) se disolvió en EtOH (20 ml) y ácido fórmico [64-18-6] (20 ml). Se añadió paladio en carbón 10% (50% de humedad) (5%, 1,18 g, 0,56 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C durante 2,5 h. La reacción se calentó a 90 °C durante 16 h adicionales antes de filtrar y lavar con EtOH (50 ml). El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo oleoso (500 mg) se disolvió en ácido fórmico (20 ml) y se añadió paladio en carbón 10% (50% de humedad) (5%, 1,18 g). La reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. La reacción se dejó enfriar se filtró, se lavó con EtOH : ácido fórmico (1:1, 40 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para producir el producto bruto como un aceite. Se añadió EtOAc (80 ml)y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (2 x 20 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 10% de MeOH en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* bruto que se purificó por HPLC preparativa para

proporcionar el *compuesto d*el *título* (28 mg, 11%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,23 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,96 (t, *J* 5,9 Hz, 1H), 4,32 (tt, *J* 10,2, 5,1 Hz, 1H), 3,16 (td, *J* 12,5, 11,6, 5,9 Hz, 3H), 3,12 – 3,02 (m, 2H), 2,90 – 2,75 (m, 3H), 2,19 –2,06 (m, 2H), 1,96 – 1,88 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,05 – 0,96 (m, 1H), 0,88 – 0,81 (m, 4H), 0,50 – 0,43 (m, 2H), 0,41 – 0,33 (m, 2H), 0,25 – 0,21 (m, 2H), 0,21 – 0,16 (m, 2H).

EJEMPLO 113

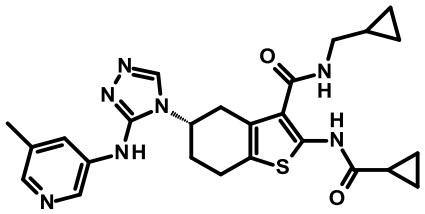


(5S)-5-(5-Acetamidoimidazol-1-il)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 127* (85%, 42 mg, 0,36 mmol) en DCM anhidro (2 ml) se añadió el *intermediario 117* (100 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas (hasta 100 W) a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a r.t. y una solución de anhídrido acético (0,071 ml, 0,75 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con agua (2 ml), solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio 1 M (2 ml) y salmuera (2 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se eliminó *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa (pH bajo) para proporcionar

el *compuesto d*el *título* (22 mg, 16%) como un cristal transparente. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,16 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,16 (s, 1H, *formiato*), 7,78 – 7,67 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,27 – 4,13 (m, 1H), 3,17 – 3,06 (m, 2H), 3,02 (d, *J* 7,5 Hz, 2H), 2,85 – 2,73 (m, 2H), 2,21 – 2,09 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,06 – 0,94 (m, 1H), 0,88 – 0,79 (m, 4H), 0,43 – 0,33 (m, 2H), 0,23 – 0,15 (m, 2H). LCMS $[M-H]^-$ 442, RT 1,61 minutos, pureza 100% (*Método 10*).

EJEMPLO 114

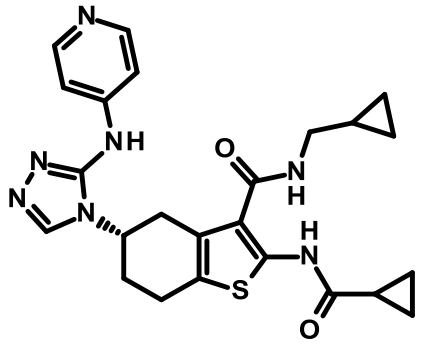


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 128* (290 mg, 0,60 mmol) se disolvió en DMF (10 ml) y se añadió hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (80 mg, 1,20 mmol) seguido por cloruro mercúrico [7487-94-7] (326 mg, 1,20 mmol) y trietilamina (122 mg, 1,20 mmol). La mezcla se agitó durante 2 minutos a r.t. y luego se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con MeCN (10 ml) y luego se filtró a través de un tapón de celite, se lavó con MeCN (20 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para producir un aceite amarillo que se disolvió en 10% de MeOH/DCM y se lavó con agua (2 x 5 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-20% de MeOH/DCM) para

proporcionar el *compuesto d*el *título* (158 mg, 53%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,26 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,54 (d, *J* 2,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,96 (d, *J* 6,6 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,21 – 3,01 (m, 3H), 2,92 (d, *J* 28,9 Hz, 3H), 2,28 (s, 6H), 1,04 – 0,75 (m, 5H), 0,34 – 0,27 (m, 2H), 0,16 (t, *J* 4,6 Hz, 2H).

EJEMPLO 115

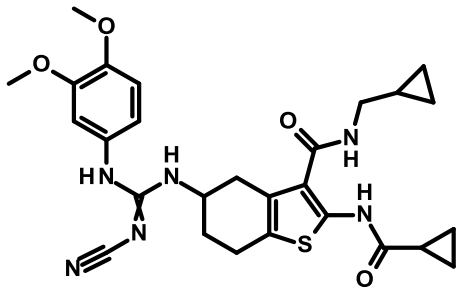


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(4-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 129* (80%, 150 mg, 0,26 mmol) e hidrazida fórmica [624-84-0] (46 mg, 0,77 mmol) se disolvieron en DMF (3 ml). Se añadió dicloruro mercúrico [7487-94-7] (208 mg, 0,77 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 5 minutos y se añadió trietilamina (0,11 ml, 0,77 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 90 °C y la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se filtró, y el filtrado se concentró *al vacío*. El producto bruto se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se lavó con agua (20 ml) y las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y el filtrado se evaporó para proporcionar el producto bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con EtOAc luego 0-

50% de MeOH en DCM). Las fracciones relevantes se concentraron *al vacío* para proporcionar el producto deseado bruto que también se purificó por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (21 mg, 17%) como una sal formiato parcial, sólido blanco. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,52 (s, 1H), 8,31 (d, *J* 5,7 Hz, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 4,61-4,56 (m, 1H), 3,27 – 3,18 (m, 2H), 3,12 (dd, *J* 13,8, 7,0 Hz, 1H), 3,05 (dd, *J* 15,4, 9,8 Hz, 1H), 3,01 – 2,85 (m, 2H), 2,42 – 2,26 (m, 2H), 1,80 (tt, *J* 8,1, 4,6 Hz, 1H), 1,06 – 0,85 (m, 5H), 0,47 – 0,35 (m, 2H), 0,23-0,14 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 478,14, RT 1,66 minutos (*Método 10*). Análisis quiral 100% ee.

EJEMPLO 116

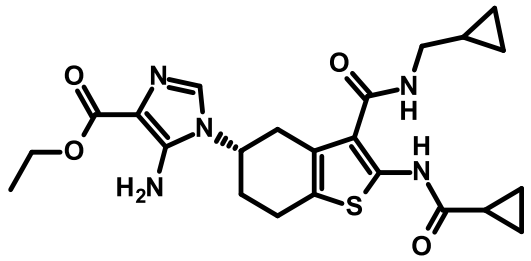


5-[[N'-Ciano-N-(3,4-dimetoxifenil)carbamimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 122* (50 mg, 0,14 mmol) se disolvió en DCM (4 ml) y DIPEA (26 mg, 0,20 mmol) y se añadió el *intermediario 130* (60 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en el microondas durante 3 h antes de dejar a r.t. durante la noche. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 15 - 100% de EtOAc/hexano). El residuo se liofilizó a partir de MeCN/agua para proporcionar el producto como un sólido

color tostado que se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó a partir de MeCN/agua para proporcionar el *compuesto d*el *título* (10 mg, 14%) como un sólido blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 10,83 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,59 – 7,41 (m, 1H), 6,78 – 6,56 (m, 3H), 6,52 (dd, *J* 8,7, 2,4 Hz, 1H), 3,79 (br. s, 1H), 3,50 (d, *J* 4,3 Hz, 6H), 2,91 (t, *J* 6,4 Hz, 2H), 2,80 – 2,63 (m, 1H), 2,58 – 2,44 (m, 2H), 2,43 – 2,31 (m, 1H), 1,82 – 1,44 (m, 3H), 0,79 (s, 1H), 0,59 (s, 4H), 0,27 – 0,14 (m, 2H), 0,04 – -0,06 (m, 2H).

EJEMPLO 117

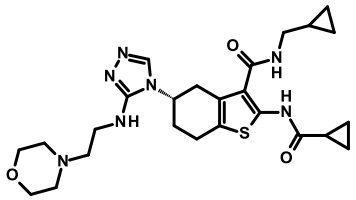


5-amino-1-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]imidazol-4-carboxilato de etilo

Al *intermediario 131* (85% de pureza, 23 mg, 0,15 mmol) en MeCN (2 ml) se añadió trietilortoformiato [122-51-0] (25 µL, 0,15 mmol) en un tubo de presión. La reacción se selló y se agitó y se calentó a 90 °C durante 1 h. La reacción se dejó a enfriar a r.t. y el *intermediario 117* (50 mg, 0,15 mmol) se añadió y la reacción se agitó a r.t. durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 10% de MeOH en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (10 mg, 13% a 94% de pureza) como un sólido gris. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,21 (s, 1H), 7,70 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,09 (s,

2H), 4,39 – 4,24 (m, 1H), 4,17 (q, *J* 7,1 Hz, 2H), 3,22 – 3,02 (m, 3H), 3,02 – 2,92 (m, 1H), 2,91 – 2,74 (m, 2H), 2,25 – 2,05 (m, 2H), 2,00 – 1,83 (m, 1H), 1,24 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,08 – 0,93 (m, 1H), 0,93 – 0,75 (m, 4H), 0,44 – 0,31 (m, 2H), 0,20 (q, *J* 5,0 Hz, 2H).

EJEMPLO 118

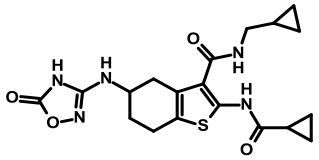


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(2-morfolinoetilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *intermediario 133* (300 mg, 0,50 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió ácido fórmico [64-18-6] (10 ml, 100% en masa). La mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió una suspensión de paladio en carbón 10% (200 mg, 0,19 mmol) en EtOH (2 ml) y la solución se agitó durante 5 h a 80 °C. Se añadió paladio en carbón 10% adicional (200 mg, 0,19 mmol) y la reacción se calentó durante 2 h adicionales a 80 °C luego 72 h a r.t. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió paladio en carbón 10% adicional (150 mg, 0,14 mmol). La reacción se evacuó bajo una atmósfera de nitrógeno se calentó a 80 °C durante 4 h. La reacción se enfrió, se filtró a través de Celite y se lavó con exceso de EtOH (2 x 10 ml). El solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar una goma amarilla que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 100% [10% v/v MeOH/DCM con 2% v/v amoníaco acuoso]/DCM) para proporcionar el producto que se liofilizó en MeCN/agua para proporcionar

el *compuesto d*el *título* (92 mg, 36%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,21 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,69 (t, *J* 5,7 Hz, 1H), 5,97 (t, *J* 5,7 Hz, 1H), 4,22 (dt, *J* 10,0, 5,0 Hz, 1H), 3,60 – 3,53 (m, 5H), 3,38 – 3,27 (m, 4H), 3,22 – 2,98 (m, 3H), 2,94 – 2,76 (m, 3H), 2,45 – 2,36 (m, 3H), 2,12 (s, 2H), 1,92 (q, *J* 6,8, 6,3 Hz, 1H), 1,06 – 0,98 (m, 1H), 0,92 – 0,83 (m, 4H), 0,39 (dt, *J* 8,1, 2,9 Hz, 2H), 0,25 – 0,16 (m, 2H).

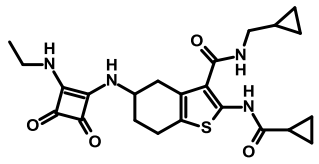
EJEMPLO 119



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 135* (30 mg, 0,077 mmoL) en THF (3 ml) se añadió CDI (15 mg, 0,092 mmoL) y la mezcla se agitó a r.t. bajo una atmósfera de nitrógeno durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por HPLC preparativa (pH bajo) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (1 mg, 3%, 82% de pureza). δ_H (250 MHz, CD_3OD) 3,69 – 3,53 (m, 1H), 3,17 – 3,02 (m, 3H, parc. osc. por el pico de MeOD), 2,77 – 2,65 (m, 2H), 2,66 – 2,47 (m, 1H), 2,13 – 1,97 (m, 1H), 1,94 – 1,76 (m, 1H), 1,77 – 1,62 (m, 1H), 1,08 – 0,92 (m, 1H), 0,97 – 0,73 (m, 4H), 0,51 – 0,32 (m, 2H), 0,24 – 0,11 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 418, RT 2,61 minutos, 82% de pureza (*Método 10*).

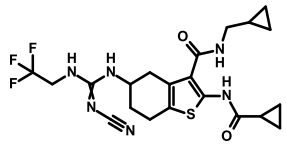
EJEMPLO 120



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[2-(etilamino)-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 136* (95% de pureza, 50 mg, 0,1 mmol) se suspendió en EtOH (4 ml) y se añadió etanamina 2 M en THF (60 µL). La mezcla de reacción se calentó a ~50 °C hasta que los sólidos se disolvieron y la solución se dejó reposar durante 16 h a r.t. El precipitado se filtró y se lavó con EtOH para proporcionar el *compuesto d*el *título* (25 mg, 50%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 4,49 (br, 1H), 3,68 – 3,61 (m, 2H), 3,28 – 3,14 (m, 3H), 2,85 (br t, *J* 5,8 Hz, 2H), 2,78 (dd, *J* 15,9, 6,5 Hz, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,84 – 1,76 (m, 1H), 1,25 (t, *J* 7,2 Hz, 3H), 1,14 – 1,05 (m, 1H), 1,02 – 0,89 (m, 4H), 0,55 – 0,49 (m, 2H), 0,31 – 0,24 (m, 2H). LCMS$[M+H]^+$ 457,3, RT 2,57 minutos, 95% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 121

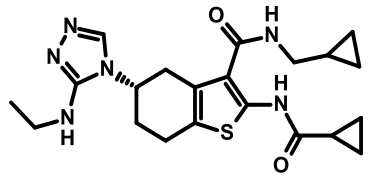


5-[[N'-ciano-N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Al N-cianocarbonimidato de difenilo [79463-77-7] (40 mg, 0,17 mmol) se añadió 2,2,2-trifluoroetilamina [753-90-2] (18 mg, 0,19 mmol) y 1:1 DCM/isopropanol (1 ml). A esto se

añadió DIPEA (44 mg, 0,34 mmol) y la reacción se agitó a r.t. durante la noche. A la mezcla se añadió el *intermediario 122* (40 mg, 0,11 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, se solubilizó en 7:3 de MCN/agua (700 µL) y el solvente se eliminó *al vacío*, seguido por solubilización en DMF (700 µL) y MeCN/agua (200 µL). El compuesto se purificó por HPLC de fase inversa (básica) seguido por HPLC de fase inversa (ácida) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (5,1 mg, 9,8%). LCMS $[M+H]^+$ 483,1762, RT 4,69 minutos, 87,03% de pureza (*Método 20*).

EJEMPLO 122

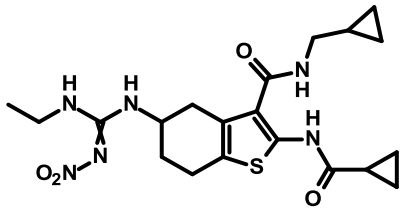


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(etilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 138* (92%, 1,71 g, 3,03 mmol) se disolvió en EtOH (70 ml) y ácido fórmico [64-18-6] (70 ml). Se añadió paladio en carbón (3,22 g, 30,3 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 h a 90 °C. Se añadió paladio en carbón adicional (2 g) a la mezcla de reacción y la mezcla se sometió a reflujo durante 3 h a 90 °C. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de un lecho corto de celite y se lavó con EtOH. El solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el sólido bruto que se disolvió en EtOAc y se neutralizó con hidrógeno carbonato de sodio a pH 7. La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y el filtrado se

concentró *al vacío* para proporcionar el producto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 25% de MeOH en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (407 mg, 32%). δ_H (500 MHz, Cloruro de metileno-d_2) 11,97 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,89 (t, *J* 5,5 Hz, 1H), 3,50 – 3,37 (m, 2H), 3,32-3,26 (m, 2H), 3,22 – 3,15 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 3H), 2,34 – 2,15 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,28 (t, *J* 7,2 Hz, 3H), 1,08-1,01 (m, 3H), 0,96 – 0,83 (m, 2H), 0,57 – 0,44 (m, 2H), 0,28-0,22 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 429,20, RT 1,81 minutos, 96% de pureza (*Método 10*).

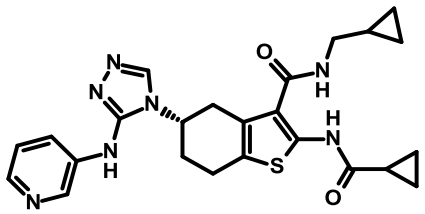
EJEMPLO 123



2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(N-etil-N'-nitro-carbamimidoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una mezcla del *intermediario 140* (60 mg, 0,13 mmol) y etanamina 2 M en THF (99,6 µL, 0,19 mmol) en MeOH (1,5ml) se agitó y se calentó a 70 °C durante 1 h en un microondas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por ácida HPLC para proporcionar el *compuesto d*el *título* (45 mg, 76%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 4,31 – 3,91 (m, 1H), 3,36 (q, *J* 7,2 Hz, 2H), 3,27 – 3,12 (m, 3H), 2,92 – 2,79 (m, 2H), 2,78 – 2,63 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 1H), 1,84 – 1,76 (m, 1H),1,31 – 1,18 (m, 3H), 1,14 – 1,05 (m, 1H), 1,01 – 0,90 (m, 4H), 0,56 – 0,49 (m, 2H), 0,32 – 0,24 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 449,2, RT 2,96 minutos, 100% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 124

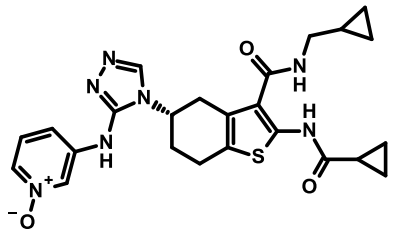


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(3-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 141* (2,00 g, 4,26 mmol) se disolvió en DMF (25 ml). Se añadieron hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (313 mg, 4,68 mmol) y cloruro mercúrico [7487-94-7] (1,27 g, 4,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 minutos. Se añadió trietilamina (476 mg, 4,68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~30 minutos antes de calentar a 60 °C durante ~2,5 h. También se añadieron trietilamina (216 mg, 2,14 mmol) e hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (83 mg, 1,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante ~1 h adicional. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con MeCN (20 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeCN (3 x 10 ml). El filtrado amarillo pálido se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido color tostado que se disolvió en 5% de MeOH/DCM y se lavó con agua (2 x) y salmuera. La mezcla se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido color tostado que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 5 - 15% de MeOH/DCM) seguido por purificación adicional por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 2 - 15% de MeOH/DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (736 mg, 36%) que se

liofilizó a partir de MeCN/agua para producir un polvo blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 11,26 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,76 (dd, *J* 2,7, 0,7 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,17 – 8,05 (m, 2H), 7,70 (t, *J* 5,7 Hz, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 1H), 4,62 – 4,44 (m, 1H), 3,22 – 2,99 (m, 3H), 2,99 – 2,80 (m, 3H), 2,35 – 2,13 (m, 2H), 2,01 – 1,85 (m, 1H), 1,03 – 0,90 (m, 1H), 0,90 – 0,80 (m, 4H), 0,35 – 0,22 (m, 2H), 0,20 – 0,08 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 478,2, RT 1,385 minutos, 97,5% de pureza (*Método 2*). LCMS [M+H]+ 478,2, RT 1,644 minutos, 96,9% de pureza (*Método 3*).

EJEMPLO 125

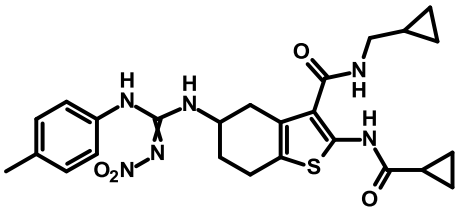


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(1-oxidopiridin-1-io-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Ejemplo 124 (72 mg, 0,15 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) con algunas gotas de MeOH. Se añadió *m*-CPBA [937-14-4] (37 mg, 0,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~2 h. *m*CPBA [937-14-4] (17 mg, 0,075 mmol) y la reacción se agitó a r.t. durante ~16. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera antes de pasar a través de un cartucho de separación de fase. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 5 - 25% de MeOH/DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (21 mg, 28%) que se liofilizó a partir de MeCN/agua para proporcionar un

sólido blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 11,27 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,77 (t, *J* 1,9 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,80 (ddd, *J* 6,2, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 7,49 (ddd, *J* 8,6, 2,1, 0,9 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* 8,6, 6,2 Hz, 1H), 4,51 (br. s, 1H), 3,21 – 2,77 (m, 6H), 2,36 – 2,10 (m, 2H), 2,01 – 1,82 (m, 1H), 1,03 – 0,72 (m, 5H), 0,36 – 0,23 (m, 2H), 0,22 – 0,08 (m, 2H).

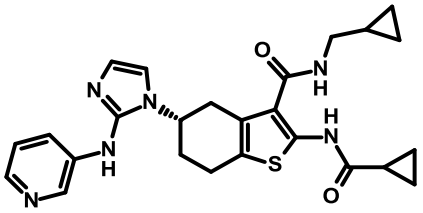
EJEMPLO 126



2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[N'-nitro-N-(p-tolil)carbamimidoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una mezcla del *intermediario 122* (60 mg, 0,16 mmol), el *intermediario 142* (44 mg, 0,19 mmol) y DIPEA (42,3 µl, 0,24 mmol) en isopropanol (3 ml) se agitó y se calentó a 80 °C durante 3 h en un microondas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por ácida HPLC para proporcionar el *compuesto d*el *título* (25 mg, 30%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 7,24 (d, *J* 7,9 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* 8,3 Hz,2H), 4,33 – 4,17 (m, 1H), 3,27 – 3,19 (m, 2H), 3,17 – 3,08 (m, 1H), 2,93 – 2,57 (m,3H), 2,35 (s, 3H), 2,21 – 2,04 (m, 1H), 1,99 –1,86 (m, 1H), 1,84 – 1,75 (m, 1H), 1,14 – 1,04 (m, 1H), 1,00 – 0,91 (m, 4H), 0,56 –0,48 (m, 2H), 0,31 – 0,24 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 511,2, RT 3,6 minutos, 98% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 127

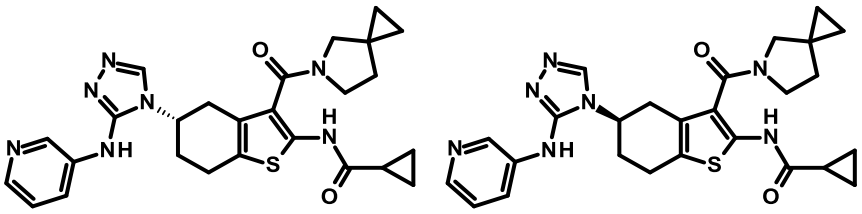


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[2-(3-piridilamino)imidazol-1-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 141* (222 mg, 0,47 mmol) y 2,2-dietoxietanamina [645-36-3] (0,21 ml, 1,42 mmol) en DMF (4,5 ml) se añadió dicloruro mercúrico [7487-94-7] (385 mg, 1,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos luego se añadió trietilamina (0,197 ml, 1,42 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. Se añadió hidrato del ácido 4-metilbencensulfónico (1:1) [6192-52-5] (539 mg, 2,84 mmol) y se continuó calentando a 90 °C durante 2,5 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml), se filtró a través de un lecho de celite, y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y la mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 1% a 10% de MeOH/DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (71,5 mg, 31%) como un sólido blancuzco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,18 (s, 1H), 8,59 (d, *J* 2,6 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,99 (dd, *J* 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,90 (ddd, *J* 8,4, 2,7, 1,4 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,4, 4,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* 1,4 Hz, 1H), 4,57 – 4,47 (m, 1H), 3,16 – 2,99 (m, 3H), 2,99 – 2,90 (m, 1H), 2,89 – 2,79 (m, 2H),

2,24 – 2,14 (m, 1H), 2,13 – 2,05 (m, 1H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,00 – 0,91 (m, 1H), 0,90 – 0,82 (m, 4H), 0,37 – 0,26 (m, 2H), 0,20 – 0,11 (m, 2H). LCMS: $M+H^+$ 477, RT = 1,73 min (97%) (*Método 10*).

EJEMPLOS 128 y EJEMPLO 129



Ejemplo 128

N-[(5S)-3-(5-azaspiro[2,4]heptano-5-carbonil)-5-[3-(3-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

Ejemplo 129

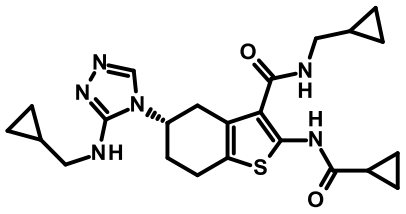
N-[(5R)-3-(5-Azaspiro[2,4]heptano-5-carbonil)-5-[3-(3-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

El *intermediario 145* (208 mg, 73% de pureza, 0,41 mmol) se purificó por Columna Waters XBridge Prep C18 5 uM para proporcionar 100% de material racémico puro que luego se purificó por cromatografía quiral (Lux Cellulose-4 21,2 x 250 mm 5 µm columna, caudal de flujo 7,5 ml/min, ver SN134028 archivo de Análisis quiral) para proporcionar los dos isómeros, de estereoquímica específica incierta. El *compuesto d*el *título del Ejemplo 128* (26 mg, 12,5%) se proporcionó como un sólido blanco y el *compuesto d*el *título 129* (26 mg, 12,5%) se proporcionó como un sólido blanco. *Compuesto d*el *título ejemplo 128:* δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 10,85 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,79 – 8,71 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,16 – 8,05 (m, 2H), 7,35 – 7,24 (m, 1H), 4,59 (d, *J*

8,0 Hz, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,85 (s, 2H), 2,79 – 2,59 (m, 1H), 2,27 (s, 2H), 2,16 (s, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,75 (s, 2H), 0,83 (d, J = 5,0 Hz, 4H), 0,54 (s, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 504,2, RT 1,388 minutos (*Método 2*). LCMS [M+H]+ 504,2, RT 1,609 minutos, (*Método 3*).

Compuesto del título ejemplo 129: δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 10,85 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,78 – 8,70 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,15 – 7,99 (m, 2H), 7,36 – 7,22 (m, 1H), 4,67 – 4,51 (m, 1H), 3,76 – 3,32 (m, 3H), 3,08 – 2,60 (m, 5H), 2,31 – 2,05 (m, 2H), 2,05 – 1,86 (m, 1H), 1,75 (s, 2H), 0,89 – 0,69 (m, 4H), 0,54 (s, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 504,2, RT 1,389 minutos (*Método 2*). LCMS [M+H]+ 504,2, RT 1,581 minutos, (*Método 3*).

EJEMPLO 130

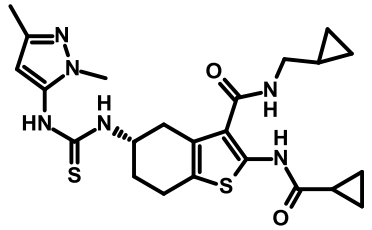


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(ciclopropilmetilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 148* (2,31 g, 4,24 mmol) se disolvió en EtOH (30 ml) y se añadió ácido fórmico [64-18-6] (30 ml). La mezcla de reacción se desgasificó (2 x) y se añadió Pd/C 10% (1,2 g, 1,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante ~2 h. Además se añadió Pd/C 10% (1,2 g, 1,13 mol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante ~5 h. Además se añadió Pd/C 10% (1,0 g, 0,94 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante ~1 h seguido por r.t. durante la noche. Además se añadió Pd/C 10% (1,0 g, 0,94 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante ~1 h. La mezcla se enfrió,

se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con EtOH (4 x) y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 2-15% de MeOH/DCM) para proporcionar el material bruto que también se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-10% de MeOH/DCM) y se liofilizó para proporcionar el *compuesto d*el *título* (720 mg, 37%) como un sólido blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 11,22 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,69 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 6,09 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,36 – 4,16 (m, 1H), 3,23 – 3,00 (m, 5H), 3,00 – 2,69 (m, 3H), 2,17 – 2,03 (m, 2H), 2,03 – 1,77 (m, 1H), 1,20 – 0,94 (m, 2H), 0,94 – 0,77 (m, 4H), 0,53 – 0,31 (m, 4H), 0,28 – 0,15 (m, 4H).

EJEMPLO 131

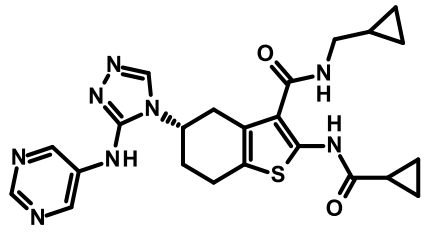


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 117* (2,5 g, 7,5 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y DIPEA (1,50 g, 11 mmol). Se añadió 5-Isotiocianato-1,3-dimetil-1H-pirazol [2052446-65-7] (1,50 g, 9,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~18 h. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 50-100% de EtOAc/hexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (3,54 g, 97%) como un

sólido blanco que se liofilizó a partir de MeCN/agua. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,09 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,95 (d, *J* 7,8 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* 5,7 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,35 (s, 6H), 3,15 (t, *J* 6,2 Hz, 2H), 3,05 (dd, *J* 16,1, 5,1 Hz, 1H), 2,79 – 2,69 (m, 2H), 2,63 (dd, *J* 15,9, 7,7 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,06 – 1,96 (m, 1H), 1,96 – 1,82 (m, 2H), 1,12 – 0,95 (m, 1H), 0,92 – 0,73 (m, 4H), 0,54 – 0,36 (m, 2H), 0,28 – 0,16 (m, 2H). LCMS (ES+) [M+H]- 485,0, RT 1,973 minutos, 97,4% de pureza (*Método 2*).

EJEMPLO 132

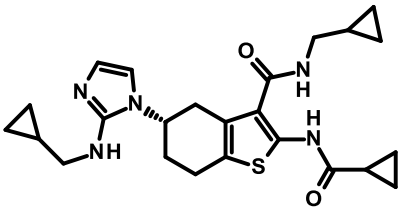


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(pirimidin-5-ilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 150* (141 mg, 0,3 mmol) e hidrazida fórmica [624-84-0] (54 mg, 0,9 mmol) se disolvieron en DMF (3 ml) y se añadió dicloruro mercúrico [7487-94-7] (244 mg, 0,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y se añadió trietilamina (0,12 ml, 0,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 h antes de diluir con DCM (20 ml) y la mezcla de reacción se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se lavó con agua (20 ml) y la capa orgánica se separó y se secó ($MgSO_4$), se filtró, y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice

(elución por gradiente con 0-100% de EtOAc luego 0-50% de MeOH en DCM) para producir el producto que también se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto d*el *título* (14 mg, 9,8%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 479,16, RT 2,22 minutos, 100,0% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 133

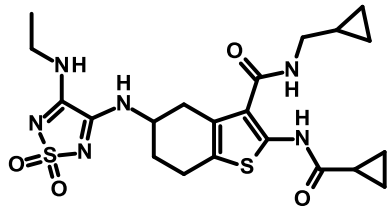


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[2-(ciclopropilmetilamino)imidazol-1-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 151* (92%, 412 mg, 0,7 mmol) se disolvió en EtOH (20 ml) y ácido fórmico [624-84-0] (20 ml). Se añadió Pd/C 10% (50% de humedad) (5%, 0,74 g, 0,35 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C durante 2,5 h. La reacción se calentó a 90 °C durante 18 h adicionales antes de filtrar a través de papel de filtro de vidrio para eliminar Pd/C y se lavó con EtOH (50 ml). El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo (400 mg) se disolvió en ácido fórmico [624-84-0] (20 ml) y se añadió Pd/C 10% (50% de humedad) (5%, 0,74 g, 0,35 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 2 h antes de la adición de Pd/C 10% adicional (50% de humedad) (740 mg) y la reacción se calentó a 110 °C durante 75 minutos. La reacción se dejó enfriar se filtró a través de papel de filtro de vidrio y se lavó con ácido fórmico [624-84-0] (30 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite, se añadió EtOAc (80 ml) y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno

carbonato de sodio (2 x 20 ml), salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 10% de MeOH en DCM) para proporcionar el producto (25 mg) como un aceite amarillo. El producto se disolvió en EtOH (0,5 ml) y precipitó mediante la adición de agua (unas pocas gotas) para proporcionar un sólido blanco que se recolectó por filtración, y lavado con agua. El sólido y el filtrado se combinaron en MeCN y se concentraron *al vacío*. El residuo (un aceite) se disolvió en MeCN (0,5 ml) y se añadieron gotas de agua hasta que se formó un precipitado blanco, se añadió y la mezcla se concentró *al vacío*. El sólido se secó bajo vacío a 50 °C para proporcionar el *compuesto d*el *título* (20 mg, 6%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,16 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,70 (d, *J* 1,5 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* 1,2 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,34 – 4,21 (m, 1H), 3,12 (dh, *J* 19,8, 6,3 Hz, 2H), 3,03 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,01 – 2,92 (m, 1H), 2,91 – 2,71 (m, 3H), 2,13 – 1,99 (m, 2H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,14 – 1,04 (m, 1H), 1,05 – 0,95 (m, 1H), 0,92 – 0,77 (m, 4H), 0,43 – 0,34 (m, 4H), 0,26 – 0,10 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 454,1, RT 2,21 minutos, 95% de pureza (*Método 10*).

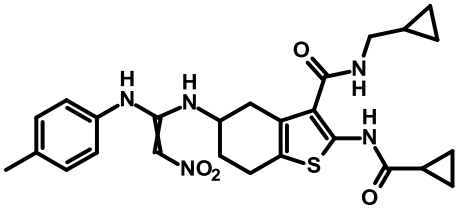
EJEMPLO 134



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[4-(etilamino)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazol-3-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 152* (67 mg, 0,13 mmol) se disolvió en EtOH (4 ml). etil amina 2 M en THF (2,7 ml, 5,4 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a r.t durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (35 mg, 52%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 4,29 – 4,22 (m, 1H), 3,44 (q, *J* 7,3 Hz, 2H), 3,29 – 3,23 (m, 2H), 3,22 – 3,17 (m, 1H), 2,88 – 2,80 (m, 2H), 2,81 – 2,73 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 2H), 1,85 – 1,77 (m, 1H), 1,28 (t, *J* 7,3 Hz, 3H), 1,15 – 1,05 (m, 1H), 1,02 – 0,90 (m, 4H), 0,59 – 0,49 (m, 2H), 0,32 – 0,22 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 493,4, RT 2,71 minutos, 100% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 135

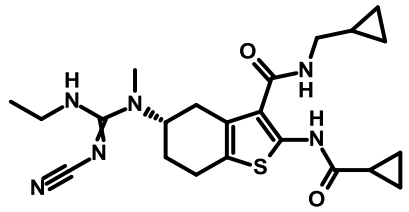


2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[1-(4-metilanilino)-2-nitro-vinil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 122* (50 mg, 0,14 mmol) se disolvió en DCM (4 ml) y DIPEA (53 mg, 0,41 mmol y se añadieron el *intermediario 153* (36 mg, 0,16 mmol), nitrato de plata [7761-88-8] (25 mg, 0,15 mmol) y 2-propanol (785 mg, 13,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~1,5 h seguido por 100 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 15-100% de EtOAc/hexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (7,7 mg, 11%) como un

sólido amarillo. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,14 (s, 1H), 10,41 (br.s, 1H), 9,54 – 9,07 (m, 1H), 7,77 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* 8,0 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* 8,1 Hz, 2H), 6,03 (br.s, 1H), 4,18 (br.s, 1H), 3,26 – 3,04 (m, 3H), 2,95 – 2,69 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,23 – 2,11 (m, 1H), 1,96 – 1,85 (m, 2H), 0,89 – 0,82 (m, 5H), 0,54 – 0,31 (m, 2H), 0,31 – 0,10 (m, 2H).

EJEMPLO 136

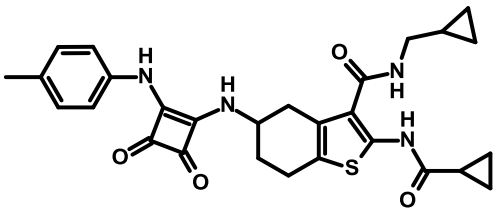


(5S)-5-[(N'-ciano-N-etil-carbamimidoil)-metil-amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *intermediario 154* (439 mg, 1,26 mmol) en DMF (6,0 ml) en un tubo de presión se añadió el *intermediario 155* (239 mg, 1,26 mmol) y DIPEA (490 mg, 3,79 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 4 h y luego dejó reposar a r.t. durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) luego se lavó con agua (2 x 20 ml), solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar una espuma marrón (0,638 g). El producto se mezcló con lotes menores (42 mg), (55 mg) y (127 mg) y se evaporó para producir un lote único (0,87 g) que se purificó por HPLC preparativa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (373 mg) racémico. El producto se purificó por HPLC preparativa quiral para

proporcionar el *compuesto d*el *título* (103 mg, 18%). δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 11,95 (s, 1H), 6,08 (t, *J* 5,1 Hz, 1H), 4,95 (t, *J* 4,2 Hz, 1H), 4,49 (tt, *J* 10,3, 4,8 Hz, 1H), 3,64 – 3,51 (m, 2H), 3,36 – 3,20 (m, 2H), 3,06 (dd, *J* 14,4, 5,1 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,88 - 2,81 (m, 2H), 2,74 – 2,64 (m, 1H), 2,04 – 1,90 (m, 2H), 1,65 (tt, *J* 8,0, 4,6 Hz, 1H), 1,27 (t, *J* 7,2 Hz, 3H), 1,13 – 1,04 (m, 3H), 0,93 – 0,85 (m, 2H), 0,58 – 0,52 (m, 2H), 0,31 – 0,23 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 443, RT 2,85 minutos, 100% de pureza (*Método 10*).

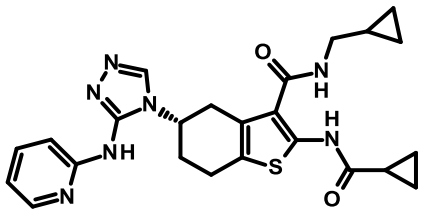
EJEMPLO 137



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[2-(4-metilanilino)-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 136* (95%, 50 mg, 0,1 mmol) se suspendió en EtOH (1 ml) y se añadió 4-metilanilina [106-49-0] (50 mg, 0,47 mmol). La mezcla se calentó a 160 °C en el microondas durante 2 h. El solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se purificó por HPLC preparativa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (16,4 mg, 29%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,14 (br. s, 1H), 9,55 (br. s, 1H), 7,86 – 7,66 (m, 2H), 7,32 (d, *J* 8,0 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* 8,3 Hz, 2H), 4,41 (br. s, 1H), 3,18 – 3,07 (m, 3H), 2,76 (br. s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 2,01 – 1,86 (m, 2H), 1,08 – 0,98 (m, 1H), 0,84 (s, 4H), 0,45 – 0,35 (m, 2H), 0,25 – 0,17 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 519,3, RT 3,32 minutos, 95% de pureza (*Método 10*).

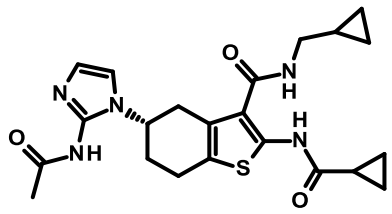
EJEMPLO 138



(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(2-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 156* (92 mg, 0,20 mmol) e hidrazida fórmica [624-84-0] (35 mg, 0,59 mmol) en DMF (2,0 ml) se añadió dicloruro mercúrico [7487-94-7] (159 mg, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 minutos y se añadió trietilamina (0,082 ml, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h antes de diluir con DCM (40 ml), filtrar sobre un lecho de celite y concentrar el filtrado *al vacío*. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 1 – 10% de MeOH en DCM) seguido por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (34 mg, 36%) como un sólido blancuzco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,19 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,11 (d, *J* 3,7 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* 6,0, 5,4 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,17 – 3,03 (m, 3H), 3,01 – 2,93 (m, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,18 (s, 2H), 1,95 – 1,86 (m, 1H), 1,02 – 0,91 (m, 1H), 0,89 – 0,78 (m, 4H), 0,39 – 0,29 (m, 2H), 0,20 – 0,13 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 478, RT 2,05 minutos, pureza 100% (*Método 10*).

EJEMPLO 139

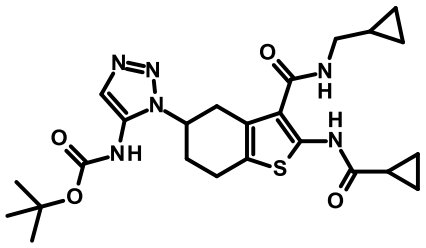


(5S)-5-(2-Acetamidoimidazol-1-il)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 158* (30 mg, 0,08 mmol) se disolvió en DCM (3 ml), se añadió trietilamina (12,6 µl, 0,09 mmol) seguido por una solución de cloruro de acetilo 1,41 M en DCM (53 µL, 1 eq). La reacción se agitó a r.t. durante 5 minutos. se añadió cloruro de acetilo 1,41 M adicional en DCM (5 µL) se añadió y la reacción se agitó durante 15 minutos. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (2 ml), se separó y se extrajo con DCM (2 x 2 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (1 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío* para producir un aceite transparente (30 mg) que se purificó por cromatografía flash de columna de sílice (elución por gradiente con 0 - 10% de MeOH en DCM) seguido por cromatografía flash de columna de sílice (elución por gradiente 0 - 3% de MeOH en DCM) para proporcionar el producto. Al producto se añadió Et_2O y la mezcla se sometió a sonicación para proporcionar un sólido blanco. El Et_2O se eliminó y el material se secó en un horno de vacío para proporcionar el *compuesto d*el *título* (14 mg, 42%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,09 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 7,73 (t, *J* 5,5 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 1H), 3,11 (t, *J* 6,0 Hz, 2H), 3,04 – 2,89 (m, 2H), 2,85 – 2,72 (m, 2H), 2,18 –

1,84 (m, 6H), 1,04 – 0,95 (m, 1H), 0,91 – 0,75 (m, 4H), 0,38 (d, *J* 8,0 Hz, 2H), 0,19 (d, *J* 4,3 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 442,1, RT 1,81 minutos, 100% de pureza (*Método 10*).

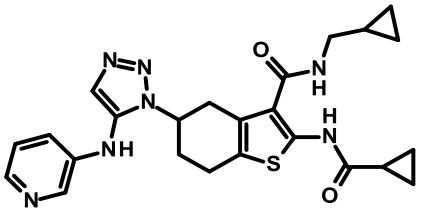
EJEMPLO 140



N-[3-[2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]triazol-4-il]carbamato de *ter-b*utilo

El *intermediario 161* (40 mg, 0,093 mmol) se suspendió en tolueno (2 ml) y se añadieron trietilamina (28 mg, 0,28 mmol, alcohol ter-butílico (15 mg, 0,21 mmol) y difenilfosforil azida [26386-88-9] (77 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 3 h. La solución se dejó enfriar y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar el residuo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-80% de EtOAc/isohexano) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (26 mg, 56%) como una goma incolora. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 501,2, RT 2,237 minutos, 100,0% de pureza (*Método 2*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 501,2, RT 2,247 minutos, 95,9% de pureza (*Método 3*).

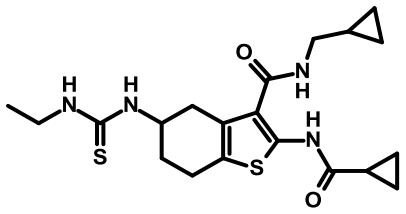
EJEMPLO 141



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[5-(3-piridilamino)triazol-1-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A un vial de microondas se añadió 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenil XPhos (1 mg, 0,0021 mmol) y tBuXPhos (0,01 equiv., 0,00015 mmol). Se añadió una solución del *intermediario 162* (6 mg, 0,015 mmol) en alcohol *ter*-butílico (1,56 g, 20,9 mmol), seguido por 3-bromopiridina [626-55-1] (3,08 mg, 0,019 mmol) y ter-butóxido de potasio (3,60 mg, 0,031 mmol). La reacción se calentó a 85 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y dejó reposar durante la noche. El solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se dividió entre agua (3 ml) y DCM (5 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se eliminó para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-10% de MeOH/DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (3,8 mg, 53%) que se liofilizó para proporcionar un sólido blancuzco. δ_H (300 MHz, CD_3OD) 8,24 (d, *J* 2,8 Hz, 1H), 8,12 – 7,97 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 – 7,21 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,33 – 3,06 (m, 1H), 2,96 (d, *J* 7,1 Hz, 2H), 2,66 – 2,47 (m, 1H), 2,37 (d, *J* 12,7 Hz, 1H), 1,81 (tt, *J* 7,7, 4,7 Hz, 1H), 1,30 (s, 2H), 1,10 – 0,86 (m, 4H), 0,51 – 0,38 (m, 2H), 0,28 – 0,16 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+Na]^+$ 500,167, RT 1,593 minutos, 100,0% de pureza (*Método 2*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 478,196, RT 1,829 minutos (*Método 3*).

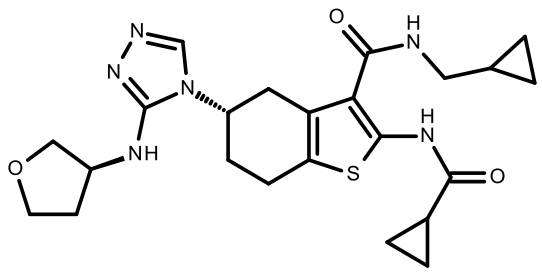
EJEMPLO 142



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(etilcarbamotioilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 122* (50 mg, 0,14 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se añadieron DIPEA (26 mg, 0,20 mmol) y isotiocianato de etilo [542-85-8] (18 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~16. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 30-90% de EtOAc/hexano) seguido por otra cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 35-80% de EtOAc/hexano). El producto se liofilizó a partir de MeCN/agua para proporcionar el *compuesto d*el *título* (6,5 mg, 11%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,12 (s, 1H), 7,68 (t, *J* 5,7 Hz, 1H), 7,51 – 7,16 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 3,45 – 3,34 (m, 2H), 3,22 – 3,06 (m, 2H), 3,01 (dd, *J* 16,1, 5,1 Hz, 1H), 2,75 – 2,64 (m, 2H), 2,61 – 2,52 (m, 1H), 2,02 – 1,87 (m, 2H), 1,86 – 1,73 (m, 1H), 1,06 (t, *J* 7,2 Hz, 4H), 0,90 – 0,76 (m, 4H), 0,47 – 0,37 (m, 2H), 0,28 – 0,18 (m, 2H).

EJEMPLO 143

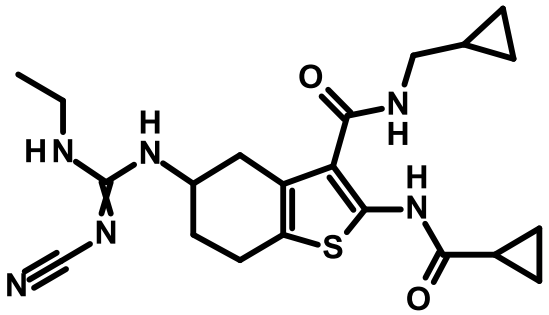


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 189* (47,5 mg, 0,07 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió TFA (52 µL, 0,68 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante 18 h, luego se añadió una solución de carbonato de sodio 2 M y se tomó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (4 x 3 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se hizo pasar a través de un separador de fase y se concentró *al vacío*. El residuo se suspendió en 1:1 DMSO:MeOH (1 ml), se filtró y purificó por medio de pH bajo, HPLC de fase inversa para proporcionar un polvo blanco. El polvo se disolvió en 1:1 agua:MeCN y se liofilizó para proporcionar un polvo blanco, que posteriormente se trituró con heptano, luego se disolvió en acetonitrilo se filtró bajo vacío. El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar la sal de ácido fórmico del *compuesto d*el *título* (8,3 mg, 23%) como un cristal incoloro. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,22 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,15 (d, *J* 5,9 Hz, 1H), 4,31 – 4,23 (m, 1H), 4,23 – 4,16 (m, 1H), 3,86 (dd, *J* 9,0, 6,0 Hz, 1H), 3,84 – 3,78 (m, 1H), 3,77 – 3,66 (m, 2H), 3,59 – 3,55 (m, 1H), 3,21 – 3,13 (m, 1H), 3,11 – 3,00 (m, 2H), 2,88 – 2,77 (m, 3H), 2,20 – 2,06 (m, 3H), 1,94 – 1,82 (m, 2H), 1,05 – 0,96 (m, 1H), 0,89 – 0,81 (m, 4H), 0,41 – 0,35 (m, 2H), 0,21 – 0,17 (m, 2H).

LCMS: $[M+H]^+$ 471,1, RT 1,73 minutos, pureza 97% (*Método 10*).

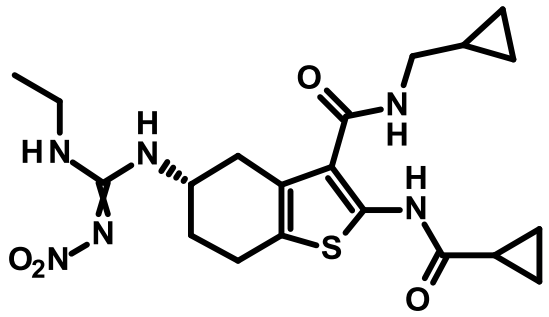
EJEMPLO 144

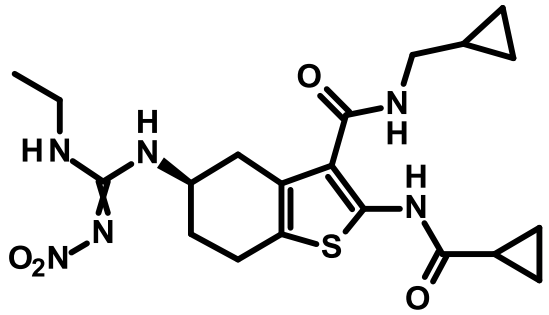


5-[[N'-Ciano-N-etil-carbamimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 164* (35 mg, 0,073 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) y MeOH (60 ml) y se añadió etilamina 2,0 M en THF (1,62 g, 4,0 mmol, 2,0 mol/L). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~5 h antes de concentrar en sílice. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 35-100% de EtOAc/hexano a 20% de MeOH/EtOAc) antes de liofilización a partir de MeCN/agua para proporcionar el *compuesto d*el *título* (19 mg, 60,5%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,08 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,98 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,25 – 3,06 (m, 4H), 2,94 (dd, *J* 16,0, 5,0 Hz, 1H), 2,80 – 2,65 (m, 2H), 2,60 (dd, *J* 15,8, 9,5 Hz, 1H), 2,02 – 1,65 (m, 3H), 1,10 – 0,97 (m, 4H), 0,91 – 0,73 (m, 4H), 0,55 – 0,31 (m, 2H), 0,31 – 0,11 (m, 2H).

EJEMPLOS 145 y 146





Ejemplo 145

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[(E)-N-etil-N'-nitro-carbamimidoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

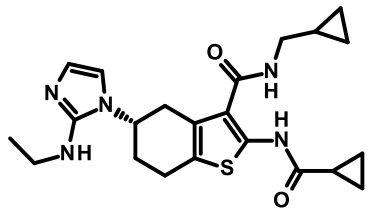
Ejemplo 146

(5R)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[(E)-N-etil-N'-nitro-carbamimidoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *intermediario 140* (224 mg, 0,50 mmol) en MeOH (6 ml) en un tubo de presión se añadió etilamina 2 M en THF (0,37 ml, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se lavó con nitrógeno y se calentó a 70 °C con agitación durante 60 minutos antes de dejar enfriar a r.t. durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se resuspendió en MeOH (3 ml). La mezcla se transfirió a un tubo de presión y se calentó a 80 °C y luego se enfrió a r.t. La mezcla de reacción se diluyó con ~ 0,5 ml de MeOH se filtró bajo vacío y se lavó con MeOH adicional (0,5 ml) para proporcionar un sólido incoloro (0,15 g) que se separó en

forma quiral (85% heptano:15% etanol, Chiral OD-H, 25cm, 18ml/min) y se liofilizó a partir de 1:1 MeCN/agua para proporcionar *compuesto d*el *título ejemplo 145* y *compuesto d*el *título ejemplo 146*. Cada compuesto se purificó de nuevo por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 1:1 heptano /EtOAc (10 ml) - 1:3 heptano /EtOAc (20 ml) - EtOAc (100 ml)) para proporcionar *compuesto d*el *título del ejemplo 145* y *compuesto d*el *título del ejemplo 146* como sólidos incoloros que se purificaron de nuevo por cromatografía en columna flash en sílice [elución por gradiente con 1:1 heptano /EtOAc (10 ml) - 1:3 heptano /EtOAc (20 ml) - EtOAc (100 ml)] para proporcionar el *compuesto d*el *título ejemplo 145* (24 mg, 11%) y *compuesto d*el *título del ejemplo 146* (18 mg, 8%) como sólidos incoloros. *Compuesto d*el *título del ejemplo 145:* δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,09 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,29 – 3,23 (m, 2H), 3,18 (dt, *J* 11,5, 6,0 Hz, 1H), 3,10 (dt, *J* 13,2, 6,1 Hz, 1H), 3,00 (d, *J* 13,7 Hz, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,69 – 2,62 (m, 1H), 2,01 (d, *J* 8,8 Hz, 1H), 1,96 – 1,80 (m, 2H), 1,11 (t, *J* 7,0 Hz, 3H), 1,03 (dt, *J* 12,2, 5,5 Hz, 1H), 0,91 – 0,75 (m, 4H), 0,45 – 0,36 (m, 2H), 0,22 (q, *J* 4,8 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 449, RT 2,90 minutos, 99% de pureza (*Método 10*). *Compuesto d*el *título del ejemplo 146:* δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,09 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,29 – 3,23 (m, 2H), 3,22 – 3,14 (m, 1H), 3,14 – 3,06 (m, 1H), 3,00 (d, *J* 14,0 Hz, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,67 (d, *J* 10,7 Hz, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,96 – 1,80 (m, 2H), 1,11 (t, *J* 7,0 Hz, 3H), 1,02 (td, *J* 12,5, 6,5 Hz, 1H), 0,85 (d, *J* 7,8 Hz, 4H), 0,46 – 0,36 (m, 2H), 0,22 (q, *J* 4,8 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 449, RT 2,90 minutos, 100% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 147

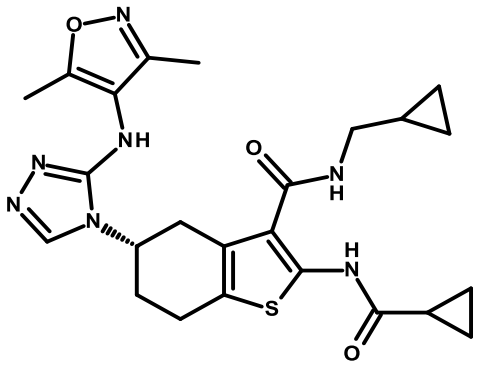


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[2-(etilamino)imidazol-1-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 167* (235 mg, 0,45 mmol) en una mezcla de ácido fórmico [64-18-6] (88% de pureza, 12 ml) y EtOH (12 ml) se añadió paladio en carbón 10% (50% de humedad, 483 mg). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 5 h. Se añadió una segunda alícuota de paladio en carbón 10% (50% de humedad, 483 mg) y el calentamiento a 90 °C continuó durante 16 h adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a r.t. se filtró a través de un lecho de celite. La torta de filtración se extrajo con EtOH (20 ml) y ácido fórmico [64-18-6] (20 ml). El filtrado y los extractos se combinaron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con MeOH en DCM 1% a 10%) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (94 mg, 47%) como un sólido blancuzco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,16 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,72 (d, *J* 1,3 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* 1,3 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,23 (dq, *J* 9,4, 5,0 Hz, 1H), 3,22 – 3,06 (m, 4H), 2,96 (dd, *J* 15,3, 4,8 Hz, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 3H), 2,09 – 1,99 (m, 2H), 1,91 (p, *J* 6,2 Hz, 1H), 1,12 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,05 – 0,95 (m, 1H), 0,87 – 0,82 (m, 4H), 0,41 – 0,34 (m, 2H),

0,22 – 0,15 (m, 2H). LCMS: $M+H^+$ 428, RT = 1,95 min (97%) (*Método 10*).

EJEMPLO 148

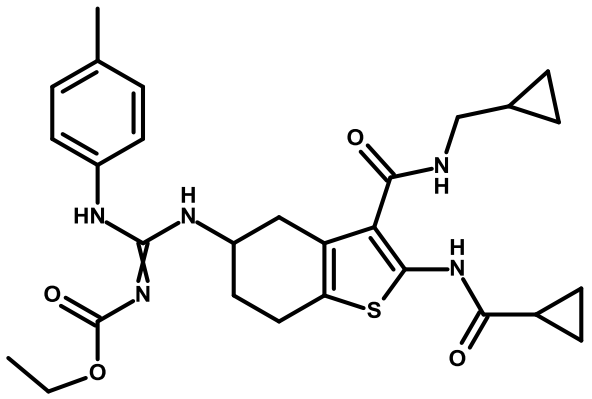


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 168* (250 mg, 0,51 mmol), hidrazida fórmica [624-84-0] (92 mg, 1,54 mmol) se disolvieron en DMF (3 ml). Se añadió dicloruro mercúrico [7487-94-7] (418 mg, 1,54 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 5 minutos y se añadió trietilamina [121-44-8] (0,21 ml, 1,54 mmol) a esta mezcla y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se filtró, y el filtrado se concentró *al vacío*. El material bruto se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y se lavó con agua (20 ml). Las capas orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-100% de EtOAc luego 0-50% de MeOH en DCM) para proporcionar el producto deseado que también se purificó por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (37 mg, 15%). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,26 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,73-7,70 (m,

1H), 4,38 (d, *J* 15,5 Hz, 1H), 3,22-3,16 (m, 2H), 3,09-3,05 (m, 1H), 3,01 – 2,91 (m, 1H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,25-2,20 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,95-1,91 (m, 1H), 1,03-0,98 (m, 1H), 0,91 – 0,77 (m, 4H), 0,42 – 0,32 (m, 2H), 0,22-0,18 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 496,22, RT 2,17 minutos, 99% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 149

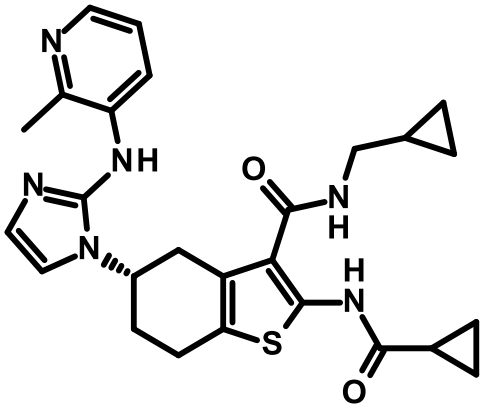


N-[[[2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]amino]-(4-metilanilino)metilene]carbamato de etilo

Una solución agitada del *Intermediario 169* (35 mg, 0,14 mmol), el *intermediario 122* (60 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (0,057 ml, 0,32 mmol) en DCM (4 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió EDCl [1892-57-5] (37 mg, 0,19 mmol) y la solución se agitó a r.t. durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (20 ml), salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó por ácida HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto d*el *título* (50 mg, 57%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 7,21 (d, *J* 8,1 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* 8,1 Hz,2H), 4,36 – 4,21 (m, 1H), 4,11 (q, *J* 7,1 Hz, 2H), 3,29 – 3,19 (m, 2H), 3,15 – 3.(m, 1H), 2,90 – 2,81 (m, 1H), 2,80 – 2,71 (m,1H), 2,69 – 2,55 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,17 – 2,05

(m, 1H), 1,97 – 1,83 (m, 1H),1,83 – 1,75 (m, 1H), 1,25 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,13 – 1,05 (m, 1H), 1,01 – 0,91 (m,4H), 0,58 – 0,47 (m, 2H), 0,33 – 0,23 (m, 2H). 2,5% p/p HCOOH, 0,4% p/p DMSO y 0,3% p/p. LCMS $[M+H]^+$ 538,2, RT 2,58 minutos, 100% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 150

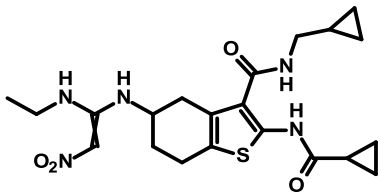


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[2-[(2-metil-3-piridil)amino]imidazol-1-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 170* (225 mg, 0,47 mmol) se disolvió en DMF (4,5 ml) y se añadió 2,2-dietoxietanamina [645-36-3] (0,2 ml, 1,4 mmol) seguido por dicloruro mercúrico [7487-94-7] (380 mg, 1,4 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante 5 minutos y se añadió trietilamina (0,19 ml, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 1 h. Se añadió ácido p-toluensulfónico (531 mg, 2,79 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar se filtró a través de kieselguhr lavando con DCM. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se disolvió en EtOAc (60 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (3 x 20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío*. La capa acuosa se

alcalinizó a pH 9 usando solución acuosa de NaOH 1 M y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar un líquido amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 10% de MeOH en DCM) para proporcionar un sólido amarillo que también se purificó por HPLC preparativa (ácida) y nuevamente por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 10% de MeOH en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (35 mg, 15%) como un sólido amarillo. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,10 (s, 1H), 7,97 – 7,91 (m, 1H), 7,73 (t, *J* 5,7 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 1H), 7,12 (d, *J* 1,4 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* 8,1, 4,7 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* 1,3 Hz, 1H), 4,55 – 4,40 (m, 1H), 3,20 – 3,02 (m, 2H), 3,03 – 2,92 (m, 2H), 2,85 – 2,73 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,21 – 2,01 (m, 2H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,02 – 0,90 (m, 1H), 0,91 – 0,76 (m, 4H), 0,40 – 0,28 (m, 2H), 0,23 – 0,10 (m, 2H). LCSM $[M+H]^+$ 491,3, RT 1,69 minutos, 97% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 151

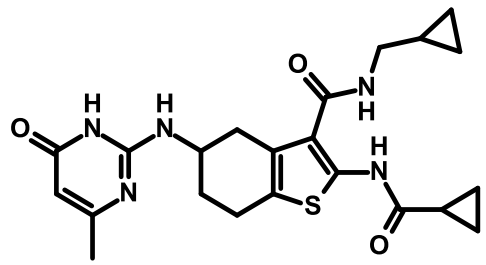


2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[1-(etilamino)-2-nitro-vinil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 122* (50 mg, 0,14 mmol) se disolvió en DCM (4 ml) y DIPEA (53 mg, 0,41 mmol). Se añadieron el *intermediario 171* (33 mg, 0,20 mmol), nitrato de plata [7761-88-8] (25 mg, 0,15 mmol) e isopropanol (1 ml, 785 mg,

13,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C en el microondas durante 60 minutos. Se añadió nitrato de plata adicional [7761-88-8] (23 mg, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~16. También se añadió el *intermediario 171* (33 mg, 0,20 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~16. Se añadió nitrato de plata adicional [7761-88-8] (23 mg, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 6 días. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se dividió entre DCM y agua. La mezcla se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentró *al vacío* para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 15-100% de EtOAc/hexano a 0-20% de MeOH/EtOAc). El material se liofilizó a partir de MeCN/agua para proporcionar el *compuesto d*el *título* (8,3 mg, 14%) como un sólido amarillo. LCMS $[M+H]^+$ 448,2, $[M+Na]^+$ 470,0, RT 1,725 minutos, 100,0% de pureza (*Método 2*).

EJEMPLO 152

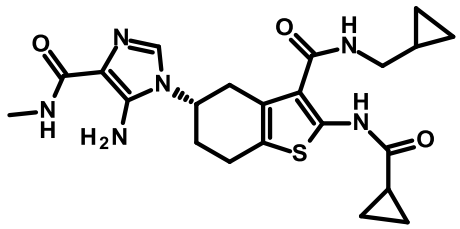


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(4-metil-6-oxo-1H-pirimidin-2-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una mezcla del *intermediario 122* (40 mg, 0,1 mmoL), 6-metil-2-(metilsulfanil)-3,4-dihidropirimidin-4-ona [6328-58-1] (20 mg, 0,13 mmoL) y DIPEA (0,038 ml, 0,22 mmoL) en

ter-butanol (2 ml) se calentó a 120 °C en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 1 h, seguido por 160 °C durante 7 h. También se añadió 6-metil-2-(metilsulfanil)-3,4-dihidropirimidin-4-ona [6328-58-1] (20 mg, 0,13 mmoL) y la agitación continuó a 160 °C en el reactor de microondas durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se purificó por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (2,5 mg, 5%) como un sólido blanco. δ_H (250 MHz, CD_3OD) 5,61 (s, 1H), 4,44 – 4,31 (m, 1H), 3,27 – 3,10 (m, 3H), 2,84 (t, *J* 6,0 Hz, 2H), 2,75 – 2,60 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,13 – 2,05 (m, 1H), 2,05 – 1,92 (m, 1H), 1,86 – 1,70 (m, 1H), 1,16 – (m, 1H), 1,03 – 0,89 (m, 4H), 0,59 – 0,42 (m, 2H), 0,32 – 0,21 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 442, RT 2,23 minutos, 100% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 153

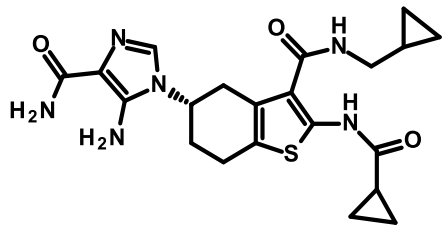


5-amino-1-[(5S)-2-ciclopropanoamido-3-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-5-il]-N-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

El *intermediario 48* (92%, 37 mg, 0,3 mmol) se agitó en MeCN seco (3 ml) en un tubo de presión de 20 ml. Se añadió trietilortoformiato (50 µl, 0,3 mmol), la reacción se selló y se calentó a 90 °C durante 1 hora para proporcionar una solución amarilla. La reacción se dejó a enfriar a temperatura ambiente y se añadió el *intermediario 117* (100 mg, 0,3 mmol). La solución se agitó durante 17 horas para

proporcionar una suspensión marrón claro. El sólido se recolectó por filtración al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-100% de acetato de etilo en heptano seguido por 0 -10% de MeOH en acetato de etilo) seguido por purificación por HPLC preparativa (H_2O, MeCN, ácido fórmico) y luego la trituración con MeCN luego EtOH para proporcionar el *compuesto d*el *título* (40 mg, 29% a 98% UV pureza) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 7,71 (t, J 5,5 Hz, 1H), 7,34 (q, J 4,7 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,33 – 4,24 (m, 1H), 3,19 – 3,04 (m, 3H), 3,01 – 2,93 (m, 1H), 2,90 – 2,75 (m, 2H), 2,69 (d, J 4,8 Hz, 3H), 2,24 – 2,10 (m, 2H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,07 – 0,96 (m, 1H), 0,91 – 0,79 (m, 4H), 0,44 – 0,32 (m, 2H), 0,26 – 0,15 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 457,3, RT 2,21 minutos, 98% de pureza *(Método 10).*

EJEMPLO 154

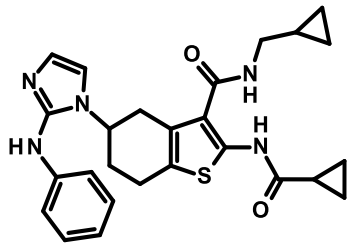


5-amino-1-[(5S)-2-ciclopropanoamido-3-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-5-il]-1H-imidazol-4-carboxamida

2-amino-2-cianoacetamida (30 mg, 0,3 mmol) se agitó en MeCN seco (3 ml) en un tubo de presión de 20 ml. Se añadió trietilortoformiato (50 µl, 0,3 mmol), la reacción se selló y se calentó a 90 °C durante 1 hora con agitación. La reacción se dejó a enfriar a temperatura ambiente, el *intermediario 117* (100 mg, 0,3 mmol) se añadió y la mezcla

de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La solución de reacción se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente usando 0 - 100% de acetato de etilo en heptano seguido por 0 - 10% de MeOH en acetato de etilo). El material obtenido también se purificó por HPLC preparativa (H_2O, MeCN, ácido fórmico) luego por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente usando 0 - 10% de MeOH en DCM). La purificación adicional por cromatografía en columna de fase inversa (elución por gradiente con 10-100% MeCN en agua) proporcionó el *compuesto d*el *título* (10 mg, 7,5%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,37 – 4,15 (m, 1H), 3,21 – 3,03 (m, 3H), 3,03 – 2,92 (m, 1H), 2,90 – 2,75 (m, 2H), 2,22 – 2,08 (m, 2H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,07 – 0,95 (m, 1H), 0,92 – 0,75 (m, 4H), 0,44 – 0,34 (m, 2H), 0,26 – 0,14 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 443,3, RT 2,16 minutos, 99% de pureza *(Método 10)*

EJEMPLO 155

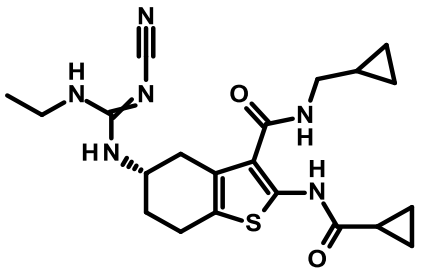


5-(2-Anilinoimidazol-1-il)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 176* (89%, 120 mg, 0,19 mmol) se disolvió en EtOH (5 ml) y se añadió una gota de ácido sulfúrico concentrado, seguido por 20% $Pd(OH)_2/C$ (30 mg, 0,21 mmol).

La mezcla de reacción se agitó a 60 °C bajo ~7 bar de hidrógeno durante 24 h en un recipiente de presión. Se añadió $Pd(OH)_2/C$ 20% adicional (30 mg, 0,21 mmol) y la reacción retornó a 60 °C bajo ~7 bar de hidrógeno durante 24 h adicionales. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró *al vacío* para proporcionar el residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-10% de MeOH/DCM) seguido por HPLC preparativa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (9,5 mg, 10%). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,16 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,70 (t, *J* 5,8 H 1H), 7,30 (d, *J* 7,9 Hz, 2H), 7,20 – 7,12 (m, 2H), 7,01 (d, *J* 1,5 Hz, 1H), 6,80 – 6,69 (m, 2H), 4,49 (br. s, 1H), 3,16 – 3,03 (m, 2H), 3,03 – 2,90 (m, 2H), 2,87 – 2,78 (m, 2H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 2,10 – 2,03 (m, 1H), 1,96 – 1,88 (m, 1H), 1,00 – 0,90 (m, 1H), 0,89 – 0,80 (m, 4H), 0,35 - 0,30 (m, 2H), 0,18 - 0,14 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 476,1, RT 2,17 minutos, 95% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 156

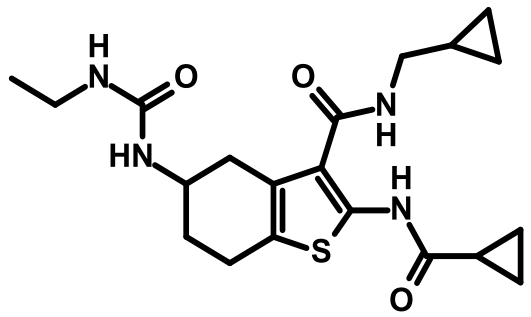


(5S)-5-[[N'-ciano-N-etil-carbamimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Cianocarbonimidato de difenilo [79463-77-7] (210 mg, 0,88 mmol) se añadió a una solución del *intermediario 117* (265

mg, 0,79 mmol) en isopropanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 1 h. Se añadió DIPEA (140 µL, 0,8 mmol) y la reacción se agitó a r.t. durante 1 h. Se añadió etanamina 2 M (1 ml), y luego la solución se agitó a r.t. durante 3 días. La solución se calentó en el microondas a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (EtOAc), seguido por purificación adicional por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-5% de MeOH/DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (200 mg, 95% de pureza) como una espuma amarillo claro que también se purificó por HPLC preparativa ácida y se liofilizó a partir de 1:1 de MeCN/H_2O para proporcionar el *compuesto d*el *título* (120 mg, 35%) como un sólido blanco esponjoso. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,07 (s, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 1H), 6,73 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 3,84 (br. s, 1H), 3,23 – 3,07 (m, 4H), 2,93 (dd, *J* 16,0, 4,1 Hz, 1H), 2,75 - 2,68 (m, 2H), 2,59 (dd, *J* 15,7, 9,4 Hz, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 2H), 1,86 – 1,76 (m, 1H), 1,06 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,04 – 0,98 (m, 1H), 0,88 – 0,78 (m, 4H), 0,45 – 0,39 (m, 2H), 0,25 – 0,20 (m, 2H). LCMS (ES+) [M+H]+ 429,1, RT 2,82 minutos, 99% de pureza (*Método 10*).

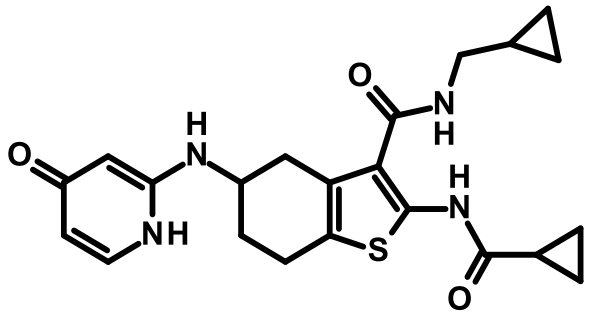
EJEMPLO 157



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(etilcarbamoilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 122* (50 mg, 0,14 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y DIPEA (26 mg, 0,20 mmol). Se añadió isocianato de etilo [109-90-0] (15 mg, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~16. El residuo bruto se pre-adsorbió sobre sílice de DCM/MeOH y el material se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 30-100% de EtOAc/hexano a 0-20% de MeOH/EtOAc) para proporcionar el producto que se liofilizó a partir de MeCN/agua para proporcionar el *compuesto d*el *título* (14 mg, 25%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,13 (s, 1H), 7,66 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* 7,7 Hz, 1H), 5,74 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 3,91 – 3,75 (m, 1H), 3,14 (td, *J* 7,0, 2,6 Hz, 2H), 3,01 (qd, *J* 7,1, 5,5 Hz, 2H), 2,91 (dd, *J* 16,1, 5,1 Hz, 1H), 2,77 – 2,61 (m, 2H), 2,47 – 2,40 (m, 1H), 2,01 – 1,77 (m, 2H), 1,77 – 1,57 (m, 1H), 1,11 – 1,00 (m, 1H), 0,98 (t, *J* 7,2 Hz, 3H), 0,90 – 0,78 (m, 4H), 0,51 – 0,31 (m, 2H), 0,27 – 0,15 (m, 2H).

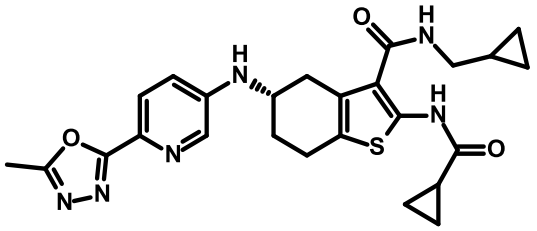
EJEMPLO 158



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(4-oxo-1H-piridin-2-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 122* (46 mg, 0,12 mmol) y 2-cloro-4-hidroxipiridina [17368-12-6] (23 mg, 0,17 mmol) se disolvieron en alcohol ter-butílico (0,4 ml) y se añadió DIPEA (60 µL, 0,35 mmol). La reacción se selló y se calentó en un microondas 160 °C durante 36 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar el residuo bruto como un aceite rojo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-20% de MeOH/DCM) para proporcionar el producto bruto. El material bruto se purificó de nuevo por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-30% de MeOH/DCM) para proporcionar el producto que se purificó de nuevo por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto d*el *título* (2 mg, 3,8%) como un sólido blancuzco. LCMS $[M+H]^+$ 427,21, RT 1,26 minutos, 98,53% (*Método 24*). LCMS $[M+H]^+$ 427,21, RT 1,19 minutos, 98,94% (*Método 25*).

EJEMPLO 159

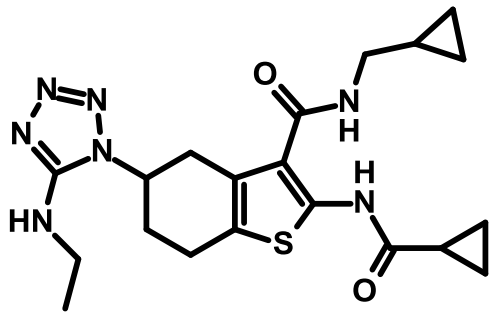


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-piridil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Se añadieron dioxano seco (3 ml) y $^{t-}$BuOH seco (1,5 ml) al *intermediario 117* (100 mg, 0,3 mmol), el *intermediario 204* (101 mg, 0,42 mmol), NaO^{t}Bu (86 mg, 0,9 mmol) y ^{t}BuXPhos Pd G3 (36 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se sometió a sonicación durante 1 minuto y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para proporcionar una suspensión

marrón claro. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *al vacío* seguido por purificación por cromatografía flash en sílice (gradiente de elución usando 0 - 100% de acetato de etilo en heptano seguido por 0 - 10% de MeOH en acetato de etilo) luego purificación adicional por HPLC preparativa (H_2O, MeCN, ácido fórmico) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (42 mg, 28%) como un sólido blancuzco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s, 1H), 8,15 (d, J 2,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,15 (dd, J 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J 7,7 Hz, 1H), 3,86 – 3,74 (m, 1H), 3,17 – 3,04 (m, 3H), 2,84 – 2,73 (m, 2H), 2,61 – 2,55 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,12 – 2,04 (m, 1H), 1,95 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,71 (m, 1H), 1,05 – 0,94 (m, 1H), 0,88 – 0,79 (m, 4H), 0,40 – 0,31 (m, 2H), 0,24 – 0,12 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 493,3, RT 3,00 minutos, 100% de pureza *(Método 10)*

EJEMPLO 160

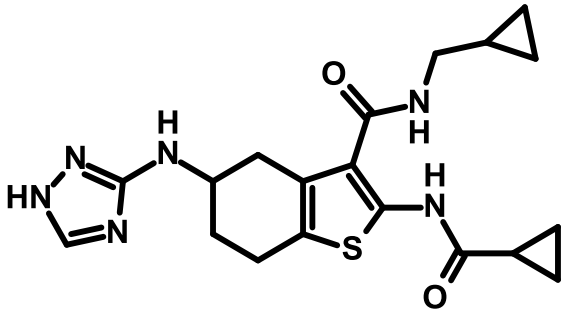


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[5-(etilamino)tetrazol-1-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Ejemplo 142 (150 mg, 0,36 mmol) se añadió a una solución agitada de dicloruro mercúrico [7487-94-7] (290 mg, 1,08

mmol) y trietilamina (0,14 ml, 1,08 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y se añadió azida de sodio [26628-22-8] (70 mg, 1,06 mmol) lentamente a la mezcla de reacción con agitación continua durante 1 h a r.t. La mezcla de reacción se inactivó con solución de hidrógeno carbonato de sodio (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el filtrado se concentró *al vacío* para producir el residuo bruto que se purificó por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (22 mg, 14%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 11,95 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,28-4,23 (m, 2H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,38 – 3,27 (m, 2H), 3,27 – 3,18 (m, 1H), 3,18-3,13 (m, 1H), 2,99-2,93 (m, 2H), 2,51 – 2,38 (m, 1H), 2,34-2,29 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,33 (t, *J* 7,2 Hz, 3H), 1,14-1,08 (m, 2H), 1,06-1,02 (m, 1H), 0,96-0,89 (m, 2H), 0,58-0,51 (m, 2H), 0,28-0,21 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 430,13, RT 2,87 minutos, 99% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 161

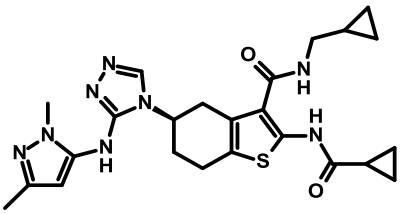


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(1H-1,2,4-triazol-3-ilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una mezcla del *intermediario 62* (70 mg, 0,21 mmol) y 1H-1,2,4-triazol-3-amina [61-82-5] (17,7 mg, 0,21 mmol) en

ácido acético (3 ml) se añadió gradualmente triacetoxiborohidruro de sodio [56553-60-7] (67 mg, 0,31 mmol) mientras que se enfría en hielo. La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h y la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar el residuo bruto que se purificó por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (8 mg, 9%) como sólido blanco. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 7,64 (s, 1H), 3,94 – 3,84 (m, 1H), 3,27 – 3,16 (m, 3H), 2,89 – 2,79 (m, 2H), 2,65 (dd, *J* 15,7, 8,4 Hz, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,83 – 1,74 (m, 1H), 1,12 –1,03 (m, 1H), 1,01 – 0,91 (m, 4H), 0,53 – 0,47 (m, 2H), 0,28 – 0,22 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 401,2, RT 1,87 minutos, 98% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 162



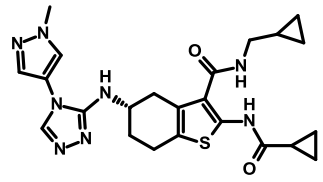
(5R)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 179* (3,4 g, 7,0 mmol) en DMF (35 ml) se añadió hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (1,4 g, 21 mmol) seguido por cloruro mercúrico [7487-94-7] (3,8 g, 14 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos a r.t. antes de la adición de trietilamina (2,9 ml, 21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h y la mezcla de reacción se enfrió a r.t. La mezcla se diluyó con MeCN (35 ml), se filtró a través de un lecho de

celite y se lavó con MeCN (35 ml x 3). El filtrado se diluyó con DCM (70 ml), se lavó con agua (70 ml x 2), salmuera (70 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío*. Al residuo resultante se añadió agua (70 ml) y se filtró el sólido precipitado, se lavó con agua (70 ml x 3) y se secó al vacío para proporcionar producto bruto (5,9 g) como un sólido beige. El sólido se disolvió en DCM (20 ml), se hizo pasar a través de un separador de fase y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 15% de MeOH en DCM) para proporcionar el producto (960 mg) como una espuma amarilla que también se purificó por cromatografía de fase inversa en sílice (elución por gradiente con 0 a 100% de MeCN [que contiene amoníaco 0,1%] en agua [que contiene amoníaco 0,1%]) para proporcionar el producto las fracciones que se diluyeron con DCM. La fase acuosa se separó, se extrajo con 10% de MeOH en DCM (2 x) y las fases orgánicas combinadas se hicieron pasar a través de un separador de fase y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto (625 mg) como un sólido verde pálido. El producto bruto se disolvió en MeOH (20 ml) y la solución verde pálido resultante se trató con QuadraSil metiltiourea (1 g). La mezcla se calentó a 40 °C durante 4 h y algunas gotas de agua se añadieron seguido por metiltiourea QuadraSil adicional (0,5 g). La mezcla se calentó a 40 °C durante 3 h antes de enfriar a r.t. La solución enfriada se filtró a través de celite, se lavó con MeOH (20 ml x 3) y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el producto que también se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 15% de MeOH en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (566 mg, 16%) como un sólido blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-d_6)

11,74 (s, 0,3H), 11,22 (m, 1H), 8,43 (s, 0,7H), 8,34 (s, 0,7H), 8,12 (s, 0,3H), 7,72 (t, *J* 6,1 Hz, 1H), 5,89 (s, 0,7H), 5,70 (s, 0,3H), 4,53 – 4,30 (m, 1H), 3,51 (m, 3H), 3,25 – 3,05 (m, 3H), 3,05 – 2,90 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,33 – 2,13 (m, 2H), 2,06 (m, 3H), 1,93 (p, *J* 6,3 Hz, 1H), 1,09 – 0,92 (m, 1H), 0,90 – 0,77 (m, 4H), 0,36 (ddd, *J* 8,0, 4,0, 1,7 Hz, 2H), 0,24 – 0,13 (m, 2H), compuesto parcialmente rotamérico. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 495,0, RT 1,643 minutos, 100,0% de pureza (*Método 3*).

EJEMPLO 163

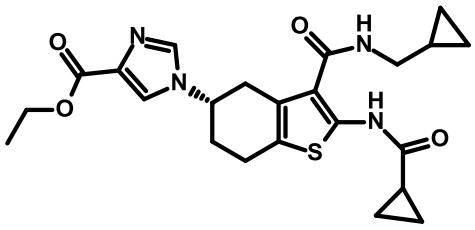


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[4-(1-metilpirazol-4-il)-1,2,4-triazol-3-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 180* (77%, 274 mg, 0,45 mmol) e hidrazida fórmica [624-84-0] (80 mg, 1,34 mmol) se disolvieron en DMF (3 ml). Se añadió dicloruro mercúrico [7487-94-7] (364 mg, 1,34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadió trietilamina (0,19 ml, 1,34 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó durante 1 h a 90 °C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se filtró, y el filtrado se concentró *al vacío* y el producto bruto se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y se lavó con agua (20 ml). Las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar el producto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-100% de EtOAc en DCM seguido por 0-50% de MeOH en DCM). El producto también se purificó

dos veces por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto d*el *título* (50 mg, 23%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,01 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 5,71 (d, *J* 7,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,15 – 2,99 (m, 3H), 2,75 - 2,68 (m, 2H), 2,61 (dd, *J* 16,0, 9,3 Hz, 1H), 2,21 – 2,02 (m, 1H), 1,97 – 1,63 (m, 2H), 1,03 - 0,96 (m, 1H), 0,90 – 0,73 (m, 4H), 0,47 – 0,30 (m, 2H), 0,22-0,19 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 481,24, RT 4,08 minutos, 98% de pureza (*Método 22*).

EJEMPLO 164

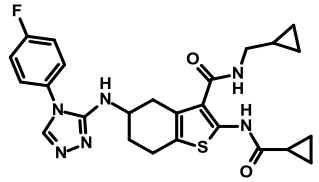


1-[(5S)-2-ciclopropanoamido-3-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-5-il]-1H-imidazol–4-carboxilato de etilo

El *intermediario 117* (100 mg, 0,3 mmol) y el *intermediario 24* (50 mg, 0,3 mmol) se calentaron en ^{n}BuOH (1 ml) en un tubo sellado con agitación a 70 °C durante 1,5 horas luego a 120 °C durante 17 horas con agitación. La reacción se dejó a enfriar a temperatura ambiente y se purificó por columna SCX (2 g, se lavó con MeOH y se eluyó con NH_3 3 M en MeOH). El residuo marrón obtenido también se purificó por HPLC preparativa (H_2O, MeCN, NH_4OH) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (5 mg, 3% a 85% de pureza) como un sólido amarillo. δ_H (500 MHz, Metanol-d4) δ 7,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,68 – 4,59 (m, 1H), 4,32 (q, J 7,1 Hz, 2H), 3,29 – 3,22 (m, 2H), 3,21 – 3,10 (m, 2H), 3,01 – 2,80 (m, 2H), 2,38 – 2,22 (m, 2H), 1,85 – 1,73 (m, 1H), 1,35 (t, J

7,1 Hz, 3H), 1,13 – 1,03 (m, 1H), 1,03 – 0,96 (m, 2H), 0,96 – 0,88 (m, 2H), 0,53 – 0,43 (m, 2H), 0,27 – 0,21 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 457,2, RT 2,83 minutos, 93% de pureza *(Método 10)*.

EJEMPLO 165

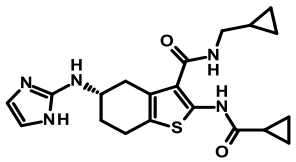


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[4-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazol-3-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 185* (167 mg, 0,34 mmol) e hidrazida fórmica [624-84-0] (62 mg, 1,03 mmol) se disolvieron en DMF (3 ml). Se añadió dicloruro mercúrico [7487-94-7] (280 mg, 1,03 mmol) a la mezcla de reacción que se agitó durante 5 minutos. Se añadió trietilamina (0,12 ml, 0,87 mmol) a esta mezcla que se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se filtró, y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el residuo bruto que se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y se lavó con agua (20 ml). Las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el producto que se purificó por HPLC preparativa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (0,018 g, 11%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, Cloruro de metileno-d_2) 12,06 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 4,29 - 4,24 (m, 1H), 3,96 (d, *J* 7,4 Hz, 1H), 3,29 (dd, *J* 14,7, 4,7 Hz, 1H), 3,24 (dd, *J* 7,0, 5,5 Hz, 2H), 2,88 - 2,2,70 (m, 3H), 2,19 - 2,13 (m, 1H), 2,04 – 1,93 (m, 1H), 1,67 - 1,62

(m, 1H), 1,09 – 0,98 (m, 3H), 0,93 - 0,85 (m, 2H), 0,57 – 0,47 (m, 2H), 0,28 – 0,20 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 495, RT 2,39 minutos, 100% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 166

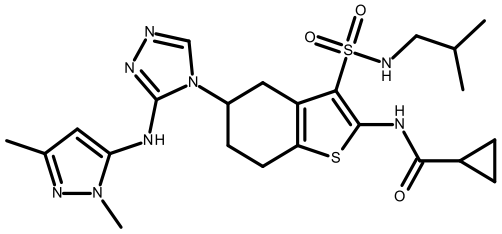


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(1H-imidazol-2-ilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 186* (194 mg, 0,49 mmol) se agitó en DMF (4,5 ml) y se añadió 2,2-dietoxietanamina [645-36-3] (0,22 ml, 1,48 mmol) seguido por dicloruro mercúrico [7487-94-7] (403 mg, 1,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 minutos y se añadió trietilamina (0,21 ml, 1,48 mmol). La reacción se calentó a 90 °C mientras que se agita durante 2 h. Se añadió hidrato de ácido 4-metilbencen-1-sulfónico (PTSA hidrate) [6192-52-5] (564 mg, 2,97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml) se filtró a través de kieselguhr, se lavó con DCM. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo naranja se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml) y 5% solución acuosa de cloruro de litio (20 ml). Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar un aceite anaranjado. La capa acuosa se alcalinizó a pH 9 usando solución acuosa de NaOH 1 M y se extrajo con EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua (2 x 20 ml), solución acuosa de cloruro de litio 5% (20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y combinó con el material extraído inicial. Las fases orgánicas combinadas

se concentraron *al vacío* para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 10% de MeOH en DCM) para proporcionar un sólido marrón (50 mg) que también se purificó por HPLC preparativa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (14,4 mg, 6%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,09 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,47 (s, 2H), 5,55 (d, *J* 7,7 Hz, 1H), 3,79 – 3,70 (m, 1H), 3,11 (hept, *J* 6,7, 6,0 Hz, 2H), 3,03 (dd, *J* 15,9, 4,4 Hz, 1H), 2,76 – 2,66 (m, 2H), 2,59 – 2,53 (m, 1H), 2,12 – 2,00 (m, 1H), 1,90 (p, *J* 6,3 Hz, 1H), 1,82 – 1,62 (m, 1H), 1,09 – 0,92 (m, 1H), 0,89 – 0,76 (m, 4H), 0,44 – 0,32 (m, 2H), 0,20 (q, *J* 5,2 Hz, 2H).

EJEMPLO 167

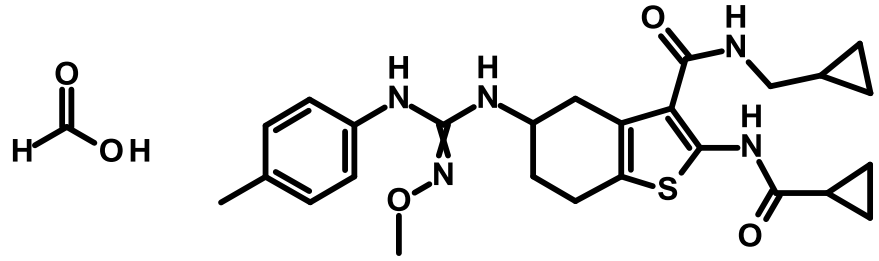


N-[3-(isopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

El *intermediario 173* (200 mg, 0,3812 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (4 ml) y se añadió hidrazida del ácido fórmico (70 mg, 0,165 mmol) seguido por cloruro mercúrico (156 mg, 0,571 mmol) y después de 15 min, trietilamina (0,160 ml, 1,15 mmol). Se calentó a 65 °C con un condensador durante la noche. Los productos volátiles y DMF se evaporaron *al vacío*. El residuo se diluyó con MeCN (20 ml) se filtró a través de un lecho de celite. Se añadió MeCN para lavar a través de celite y la solución amarillo

claro resultante se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite amarillo. Este aceite se redisolvió en MeOH/DCM, se añadió sílice a esto, y se cargó en seco en la columna para purificación (sin lavado acuoso). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 25g SNAP-Ultra, Isolera, MeOH/DCM, 0 a 10% en MeOH) para proporcionar el *compuesto del título* como sólido blanco. (60 mg, 0,112 mmol, 29,55% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,26 (s, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,55 (s, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,58 – 3,46 (m, 1H), 2,95 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 2,71 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,21 (s, 1H), 1,91 – 1,64 (m, 1H), 1,34 – 1,14 (m, 1H), 1,29-1,38 (m, 10H), 1,19 – 0,97 (m, 3H), 0,89 (dd, *J* = 6,7, 1,0 Hz, 6H). LCMS $[M+H]^+$ 533,0, RT 1,82 minutos *(Método 26)*. LCMS $[M+H]^+$ 533,0, RT 1,84 minutos, *(Método 27)*.

EJEMPLO 168

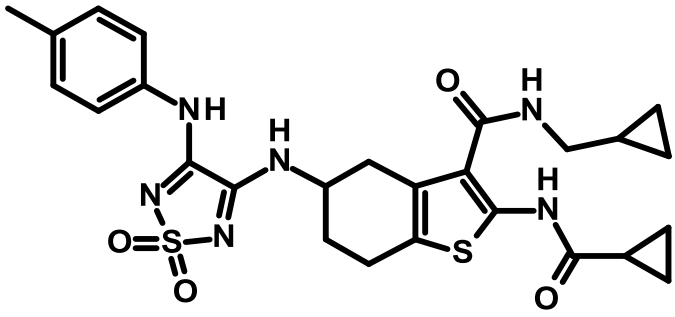


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[N'-metoxi-N-(p-tolil)carbamimidoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una solución agitada del *intermediario 190* (30 mg, 0,15 mmol), el *intermediario 122* (57 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (0,053 ml, 0,30 mmol) en DCM (4 ml) se enfrió a 0 °C. EDCI [1892-57-5] (35 mg, 0,18 mmol) se añadió y la solución se agitó a r.t. durante la noche. La mezcla de reacción se

lavó con agua (20 ml), salmuera y se secó (Na_2SO_4). La mezcla se filtró y se concentró *al vacío* y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (40 mg, 53%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,37 (s, 1H), 7,13 (d, *J* 8,3 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* 8,3 Hz, 2H), 3,87 – 3,77 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,28 – 3,18 (m, 2H), 3,05 (dd, *J* 15,5, 5,0 Hz, 1H), 2,83 – 2,73 (m, 2H), 2,71– 2,64 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,83 – 1,75 (m, 1H), 1,14 – 1,04 (m, 1H), 1,00 – 0,90 (m, 4H), 0,57 – 0,50 (m, 2H), 0,31 – 0(m, 2H). 5,1% p/p de HCOOH presente (Sal formiato con estequiometría de 0,6). LCMS $[M+H]^+$ 496,2, RT 2,36 minutos, 100% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 169

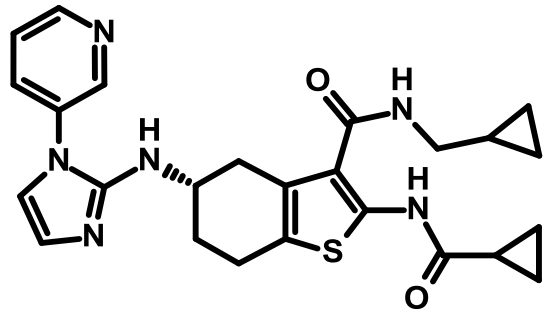


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[4-(4-metilanilino)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazol-3-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 191* (84 mg, 0,31 mmol) se disolvió en EtOH (4 ml). El *intermediario 122* (116 mg, 0,31 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo bruto resultante se purificó por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (70 mg, 40%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz,

CD_3OD) 7,60 (d, *J* 8,4 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* 8,3 Hz, 2H), 4,37 – 4,28 (m, 1H), 3,34 – 3,33 (m, 1H), 3,28 – 3,24 (m, 1H), 3,24 – 3,18 (m, 1H), 2,92 – 2,79 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,24 –2,16 (m, 2H), 1,86 – 1,77 (m, 1H), 1,15 – 1,06 (m, 1H), 1,01 – 0,92 (m, 4H), 0,58 – 0,50 (m, 2H), 0,31 – 0,24 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 555,2, RT 3,38 minutos, 100% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 170

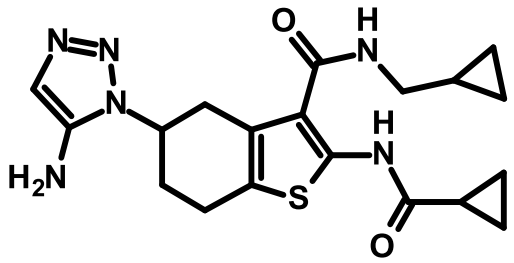


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[1-(3-piridil)imidazol-2-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 141* (222 mg, 0,47 mmol) y 2,2-dietoxietanamina [645-36-3] (0,21 ml, 1,42 mmol) en DMF (4,5 ml) se añadió dicloruro mercúrico [7487-94-7] (385 mg, 1,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 minutos y se añadió trietilamina (0,20 ml, 1,42 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. Se añadió hidrato del ácido 4-metilbencensulfónico (1:1) [6192-52-5] (539 mg, 2,84 mmol) y el calentamiento continuó a 90 °C durante 2,5 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml), se filtró sobre un lecho de celite, y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo bruto se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas

se combinaron, se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 1% a 10% de MeOH en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (19 mg, 8,3%) como un sólido beige. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,04 (s, 1H), 8,70 (d, *J* 2,2 Hz, 1H), 8,55 (dd, *J* 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,89 (ddd, *J* 8,2, 2,6, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (t, *J* 5,5 Hz, 1H), 7,53 (ddd, *J* 8,2, 4,8, 0,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* 1,6 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* 1,6 Hz, 1H), 5,68 (d, *J* 6,4 Hz, 1H), 3,91 – 3,81 (m, 1H), 3,16 – 3,03 (m, 3H), 2,74 – 2,66 (m, 2H), 2,57 (dd, *J* 16,0, 9,3 Hz, 1H), 2,16 – 2,09 (m, 1H), 1,93 – 1,86 (m, 1H), 1,81 – 1,69 (m, 1H), 1,01 (s, 1H), 0,86 – 0,80 (m, 4H), 0,42 – 0,37 (m, 2H), 0,22 – 0,17 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 477, RT 1,83 minutos, 97% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 171

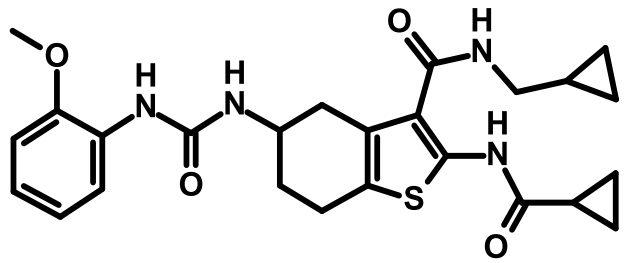


5-(5-Aminotriazol-1-il)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del Ejemplo *140* (81 mg, 0,16 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C se añadió TFA [76-05-1] (3 ml, 40 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 5 minutos y luego r.t. durante 2 h. El solvente se eliminó y el TFA en exceso se destiló azeotrópicamente con isohexano. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice

(elución por gradiente con 0 - 100% de MeOH/7M de NH_3 acuoso en MeOH) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (40 mg, 61%) como un sólido blanco. δ_H (300 MHz, CD_3OD) 6,97 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,33 – 3,09 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,43 (td, *J* 10,7, 10,1, 6,8 Hz, 1H), 2,34 (s, 1H), 1,81 (td, *J* 7,7, 3,8 Hz, 1H), 1,31 (s, 2H), 1,13 – 0,88 (m, 4H), 0,55 – 0,43 (m, 2H), 0,25 (dt, *J* 6,2, 4,5 Hz, 2H).

EJEMPLO 172

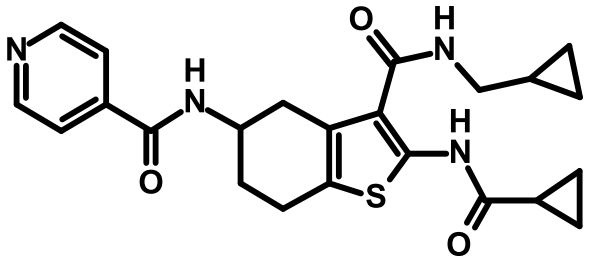


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2-metoxifenil)carbamoilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 122* (50 mg, 0,14 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y DIPEA (26 mg, 0,20 mmol). Se añadió isocianato de 2-metoxifenilo [700-87-8] (31 mg, 0,20 mmol)y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~16. El precipitado se filtró, se lavó con DCM (2 x), para proporcionar el *compuesto d*el *título* (17 mg, 26%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,17 (s, 1H), 8,10 (dd, *J* 7,5, 2,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (t, *J* 5,7 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* 7,5, 2,0 Hz, 1H), 6,88 – 6,75 (m, 2H), 4,03 – 3,88 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,14 (qt, *J* 13,3, 6,2 Hz, 2H), 3,00 (dd, *J* 16,1, 5,1 Hz, 1H), 2,78 – 2,69 (m, 2H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,01 – 1,85 (m, 2H), 1,85 – 1,68 (m, 1H), 1,15 – 0,97 (m, 1H), 0,95 – 0,82 (m, 4H), 0,47 – 0,33 (m, 2H), 0,28 – 0,14 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 483,8,

RT 2,429 minutos, 99,2% de pureza (*Método 2*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 483,8, RT 2,408 minutos, 99,2% de pureza (*Método 3*).

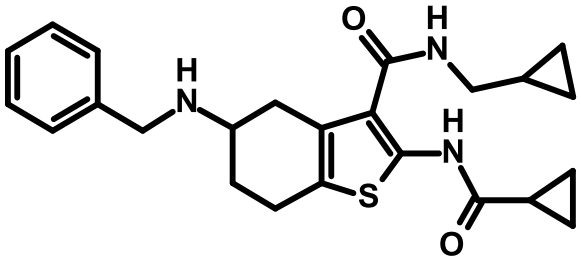
EJEMPLO 173



N-[2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]piridin-4-carboxamida

Al *intermediario 122* (18 mg, 0,050 mmol) en DCM (0,8 ml) se añadió DIPEA (26 µL, 0,075 mmol). Se añadieron DIPEA (26 µL, 0,075 mmol), ácido isonicotínico [55-22-1] (8 mg, 0,065 mmol) y COMU [1075198-30-9] (27 mg, 0,060 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 30°C. Después de 1 h, se añadió agua (1 ml) y la mezcla de reacción se hizo pasar a través de un separador de fase. Al filtrado se añadió DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se concentró para proporcionar el residuo bruto que se purificó por HPLC de fase inversa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (6,8 mg, 32%). LCMS $[M+H]^+$ 439,30, RT 2,20 minutos, 96,63% de pureza (*Método 9*). LCMS $[M+H]^+$ 439,26, RT 1,56 minutos, 100% de pureza (*Método 8*).

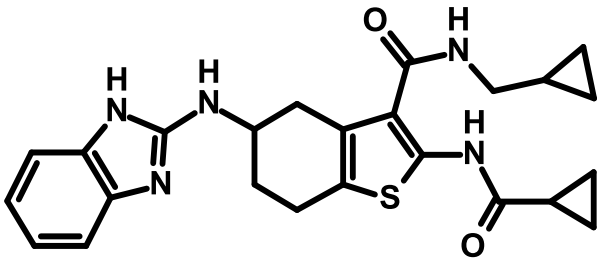
EJEMPLO 174



5-(Bencilamino)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Al *intermediario 122* (37 mg, 0,10 mmol) en THF (1 ml) y EtOH (0,5 ml) se añadió MP-carbonato (75 mg, 0,25 mmol, 3,36 mmol/g). La mezcla se agitó durante 1 h, se filtró y se lavó con EtOH (2 x 200 µL). Al filtrado se añadió benzaldehído [100-52-7] (13 mg, 0,12 mmol), MP-cianoborohidruro (100 mg, 0,25 mmol, 2,49 mmol/g) y ácido acético (0,1 ml, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 3 h, se filtró y se lavó con EtOH. El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el residuo bruto que se purificó por HPLC preparativa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (9,6 mg, 23%). LCMS $[M+H]^+$ 423,2, RT 3,73 minutos, 95,9% de pureza (*Método 8*).

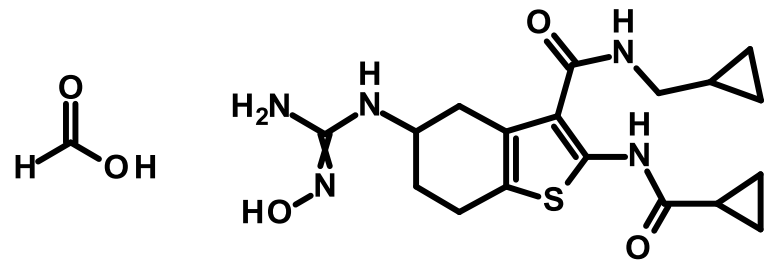
EJEMPLO 175



5-(1H-Benzimidazol-2-ilamino)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una solución del *intermediario 62* (60 mg, 0,18 mmol) y 1H-1,3-benzodiazol-2-amina (25 mg, 0,19 mmol) en THF (1 ml) se trató con isopropóxido de titanio(IV) [546-68-9] (95 µL, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 3,5 h antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio [56553-60-7] (80 mg, 0,38 mmol) y la mezcla de reacción luego se agitó a r.t. durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución de hidrógeno carbonato de sodio (2 ml) y se diluyó con EtOAc (5 ml). Se formó un precipitado sólido que se filtró y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío* y el residuo se purificó por HPLC preparativa (ácida) seguido por HPLC preparativa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (24 mg, 29%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,10 (s, 1H), 10,64 (br s, 1H), 7,70 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 7,16 – 7,09 (m, 2H), 6,86 (dd, *J* 5,6, 3,2 Hz, 2H), 6,70 (br d, *J* 5,9 Hz, 1H), 4,06 – 3,95 (m, 1H), 3,18 – 3,08 (m, 3H), 2,82 – 2,73 (m, 2H), 2,71 – 2,61 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 1,99 – 1,79 (m, 2H), 1,06 – 0,94 (m, 1H), 0,91 – 0,79 (m, 4H), 0,41 – 0,30 (m, 2H), 0,24 – 0,13 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 450,2, RT 2,04 minutos, 99% de pureza (*Método 10*).

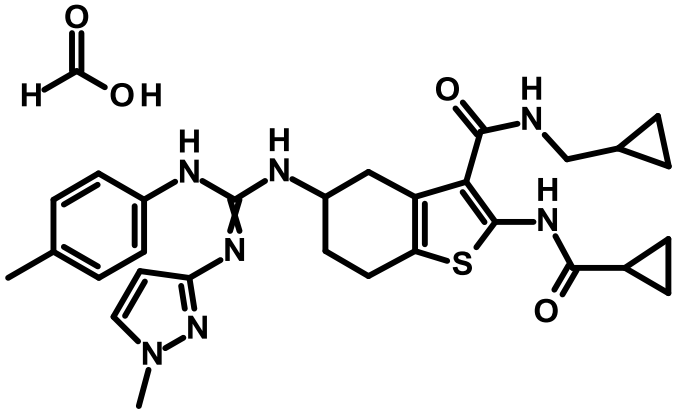
EJEMPLO 176



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[N'-hidroxicarbamimidoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 134* (140 mg, 0,39 mmoL) en EtOH (5 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina [5470-11-1] (29 mg, 0,41 mmoL) seguido por carbonato de potasio (108 mg, 0,78 mmoL) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. bajo nitrógeno. Después de agitar durante 18 h adicionales se añadieron clorhidrato de hidroxilamina [5470-11-1] (29 mg, 0,41 mmoL) y carbonato de potasio (108 mg, 0,78 mmoL) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con EtOH y se concentró *al vacío* para proporcionar el residuo bruto (210 mg) que se purificó por cromatografía flash de columna de sílice (elución por gradiente con 0 a 100% de EtOAc en heptano, seguido por 0 a 10% de MeOH en EtOAc, seguido por 10% de NH_3 (7 N en MeOH) en EtOAc). El producto también se purificó por HPLC preparativa (pH bajo x 2) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (2,2 mg, 1,4%) como una sal formiato blanca. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,55 (s, 1H), 3,90 – 3,80 (m, 1H), 3,30 – 3,17 (m, 2H), 3,10 (dd, *J* 15,7, 5,1 Hz, 1H), 2,88 – 2,81 (m, 2H), 2,74 – 2,64 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,87 (m, 1H), 1,86 – 1,75 (m, 1H), 1,14 – 1,04 (m, 1H), 1,03 – 0,86 (m, 4H), 0,60 – 0,47 (m, 2H), 0,32 – 0,23 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 392, RT 2,76 minutos, 99% de pureza (*Método 5*).

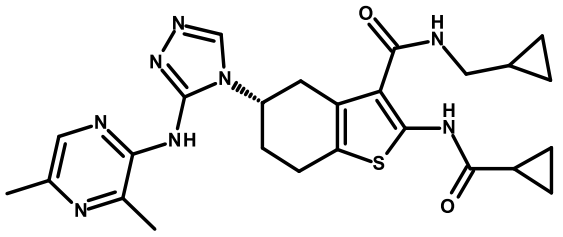
EJEMPLO 177



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[N'-(1-metilpirazol-3-il)-N-(p-tolil)carbamimidoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida; ácido fórmico

Una solución agitada del *intermediario 192* (36 mg, 0,14 mmol), el *intermediario 122* (60 mg, 0,16 mmol), y DIPEA (0,057 ml, 0,32 mmol) en DCM (4 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió EDCI (37 mg, 0,19 mmol) y la solución se agitó a r.t. durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (20 ml), seguido por salmuera y se secó (Na_2SO_4). La mezcla se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar el residuo bruto que se purificó por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (55 mg, 57%) como un sólido blanco (sal formiato). δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,48 (s, 1H), 7,49 (d, *J* 2,2 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*8,1 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* 8,3 Hz, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,45 – 4,30 (m, 1H), 3,70 (s,3H), 3,29 – 3,18 (m, 3H), 3,00 – 2,84 (m, 3H),2,40 (s, 3H), 2,25 – 2,13 (m, 2H), 1,85 – 1,78 (m, 1H), 1,14 – 1,04 (m, 1H), 1,01 –0,92 (m, 4H), 0,55 – 0,48 (m, 2H), 0,32 – 0,24 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 546,3, RT 2,56 minutos, 99% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 178

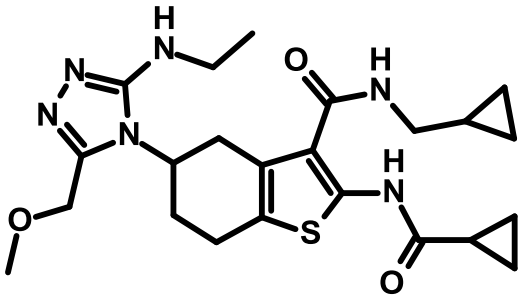


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3,5-dimetilpirazin-2-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 259* (290 mg, 0,582 mmol) en DMF (10 ml) bajo nitrógeno se añadió hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (116 mg, 1,75 mmol) y cloruro mercúrico [7487-94-7] (237 mg, 0,872 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 15 min antes de la adición de trietilamina (0,24 ml, 1,75 mmol) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a r.t. y se diluyó con MeCN (10 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeCN (15 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para producir el producto bruto como una goma amarilla que se disolvió en DCM (50 ml), se lavó con agua (30 ml) y las capas se separaron. La capa Aq se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se hicieron pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron *al vacío* para proporcionar una goma amarilla. Esto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 2% a 20% de MeOH en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* impuro como un sólido blanco. Este se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió QuadraSil® MTU (130

mg) y la suspensión se agitó a 40 ˚C durante 1 h antes de filtrarse y se lavó con MeOH (2 x 10 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar una goma. Esto también se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 4% a 20% de MeOH en EtOAc), las fracciones que contienen el producto se liofilizaron para proporcionar el *compuesto d*el *título* (169 mg, 0,334 mmol, 57%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 507,0, RT 1,73 minutos, pureza 99% (*Método 3*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 507,0, RT 1,71 minutos, pureza 99% (*Método 2*). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) (contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,6:0,4) δ 12,88 (s, 0,4H), 11,22 (s, 0,4H), 11,10 (s, 0,6H), 8,73 (s, 0,6H), 8,64 (s, 0,6H), 8,29 (s, 0,4H), 7,85 – 7,66 (m, 2H), 4,70 – 4,46 (m, 0,4H), 4,19 – 3,94 (m, 0,6H), 3,29 – 2,57 (m, 6H), 2,44 (s, 1,8H), 2,40 (s, 1,2H), 2,36 – 2,04 (m, 5H), 2,01 – 1,83 (m, 1H), 1,10 – 0,93 (m, 1H), 0,91 – 0,77 (m, 4H), 0,47 – 0,29 (m, 2H), 0,26 – 0,13 (m, 2H).

EJEMPLO 179

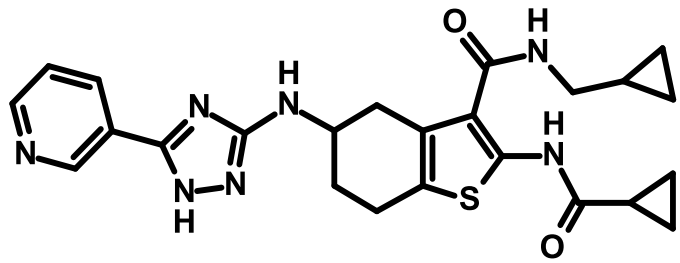


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(etilamino)-5-(metoximetil)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *intermediario 198* (46 mg, 0,082 mmol) en 88% de ácido fórmico [64-18-6] (6 ml) se añadió Pd en carbón 10% (tipo 50% de humedad) (30 mg) bajo nitrógeno. La

mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 60 minutos. La reacción se filtró a través de Celite y se lavó con ácido fórmico [64-18-6] (2 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el producto bruto como un aceite incoloro que se purificó por HPLC preparativa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (21 mg, 51%) que se liofilizó a partir de 1:1 MeCN/agua durante la noche. δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 12,07 (s, 1H), 5,88 (t, *J* 5,0 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* 13,0 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* 13,0 Hz, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,51 – 3,42 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,32 – 3,18 (m, 3H), 3,01 (dd, *J* 14,6, 5,5 Hz, 1H), 2,94 – 2,83 (m, 2H), 2,39 (tdd, *J* 12,3, 9,8, 7,2 Hz, 1H), 2,24 - 2,18 (m, 1H), 1,66 (tt, *J* 8,0, 4,6 Hz, 1H), 1,27 (t, *J* 7,2 Hz, 3H), 1,10 (p, *J* 3,7, 3,3 Hz, 2H), 1,06 - 0,99 (m, 1H), 0,95 – 0,87 (m, 2H), 0,57 – 0,46 (m, 2H), 0,23 (q, *J* 4,7 Hz, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 473, RT 2,05 minutos, 97% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 180

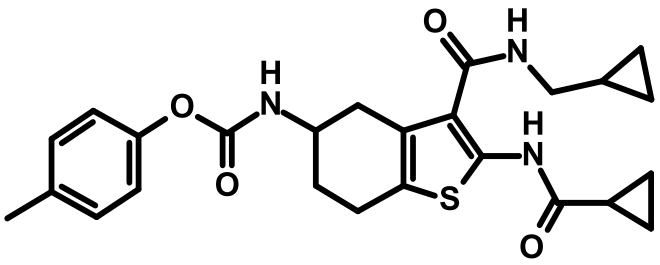


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[5-(3-piridil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Al *intermediario 200* (120 mg, 0,29 mmol) en DCM (2,5 ml) y 2-propanol (2,5 ml) se añadió hidrazida del ácido nicotínico [553-53-7] (133 mg, 0,94 mmol), trietilamina (0,06 ml, 0,4 mmol) y nitrato de plata [7761-88-8] (59 mg,

0,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 130 ˚C durante 9 h antes de filtrar a través de un cartucho separador de fase. La fase acuosa se lavó con DCM/MeOH, se concentró *al vacío* para proporcionar el residuo bruto como un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-20% de MeOH/DCM) para proporcionar el producto que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto d*el *título* (11 mg, 8%) como un sólido blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 12,41 (br. s, 1H), 11,05 (br. s, 1H), 9,06 (dd, *J* 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,54 (dd, *J* 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,19 (dt, *J* 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,77 (br. s, 1H), 7,50 – 7,37 (m, 1H), 6,88 (br. s, 1H), 3,89 – 3,68 (m, 1H), 3,18 – 3,02 (m, 3H), 2,85 – 2,69 (m, 2H), 2,61 (dd, *J* 16,1, 8,7 Hz, 1H), 2,14 – 2,01 (m, 1H), 1,96 – 1,72 (m, 2H), 1,07 – 0,90 (m, 1H), 0,89 – 0,78 (m, 4H), 0,42 – 0,28 (m, 2H), 0,22 – 0,13 (m, 2H).

EJEMPLO 181

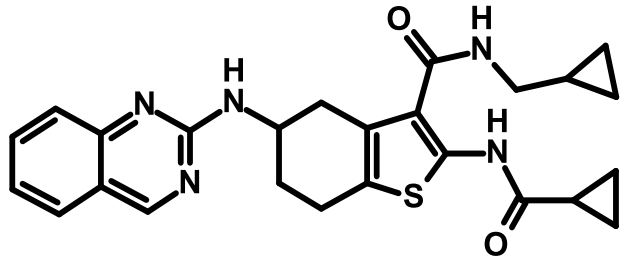


p-Tolil N-[2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamato de

A una solución de la mezcla de reacción del *intermediario 201* en DCM (5 ml) se añadió *p*-cresol [106-44-5] (38 mg, 0,35 mmol) y la mezcla se agitó a 100 ˚C durante 60 minutos en el microondas. La mezcla de reacción se purificó

directamente por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 20-100% de EtOAc/hexano) y el producto se liofilizó a partir de MeCN/agua para proporcionar el *compuesto d*el *título* (35 mg, 63%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,06 (s, 1H), 7,87 (d, *J* 7,4 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 7,23 – 7,12 (m, 2H), 7,03 – 6,95 (m, 2H), 3,74 (br s, 1H), 3,24 – 3,07 (m, 2H), 2,97 (dd, *J* 15,9, 5,2 Hz, 1H), 2,86 – 2,55 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,08 – 1,96 (m, 1H), 1,95 – 1,87 (m, 1H), 1,86 – 1,70 (m, 1H), 1,09 - 0,98 (m, 1H), 0,93 – 0,77 (m, 4H), 0,51 – 0,36 (m, 2H), 0,30 – 0,17 (m, 2H).

EJEMPLO 182

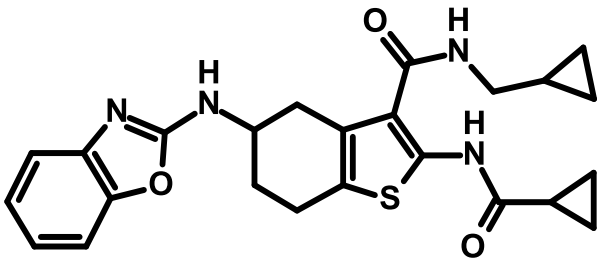


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(quinazolin-2-ilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 122* (50 mg, 0,13 mmol) se disolvió en butanol (2 ml). Se añadieron 2-Cloroquinazolina [6141-13-5] (33 mg, 0,20 mmol) y DIPEA (0,035 ml, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C en el microondas durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (18 mg, 28%) como un sólido blancuzco. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 9,05 (s, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 1H), 7,55 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 4,46 – 4,36 (m, 1H), 3,29 – 3,22 (m,

2H), 3,21 – 3,14 (m, 1H), 2,95 – 2,84(m, 2H), 2,78 – 2,70 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,06 – 1,95 (m, 1H), 1,84 – 1,75 (m, 1H), 1,08 – 0,91 (m, 5H), 0,46 – 0,34 (m, 2H), 0,26 – 0,15 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 462,3, RT 3,01 minutos, 96% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 183

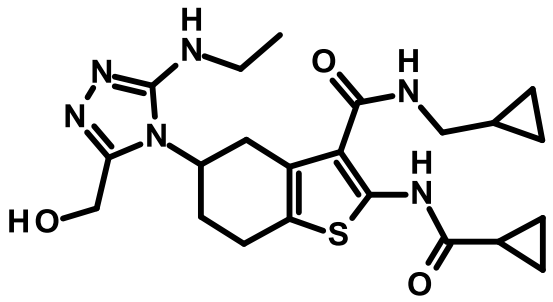


5-(1,3-Benzoxazol-2-ilamino)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 122* (90%, 50 mg, 0,12 mmol) se suspendió en MeCN (1 ml) y se añadieron DIPEA (45 µL, 0,26 mmol) y 2-cloro-1,3-benzoxazol [615-18-9] (16 µL, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 minutos seguido por calentamiento a 120 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar el residuo bruto que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto d*el *título* (26 mg, 48%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,07 (s, 1H), 8,06 (d, *J* 6,8 Hz, 1H), 7,78 – 7,68 (m, 1H), 7,33 (d, *J* 7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 7,11 (td, *J* 7,7, 1,0 Hz, 1H), 6,97 (td, *J* 7,8, 1,2 Hz, 1H), 3,97 (br. s, 1H), 3,20 – 3,02 (m, 3H), 2,86 – 2,66 (m, 3H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,97 – 1,83 (m, 2H), 1,06 – 0,93 (m, 1H), 0,84 (m, 4H), 0,42 – 0,32 (m, 2H), 0,23 –

0,13 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 451,3, RT 3,45 minutos, 100% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 184

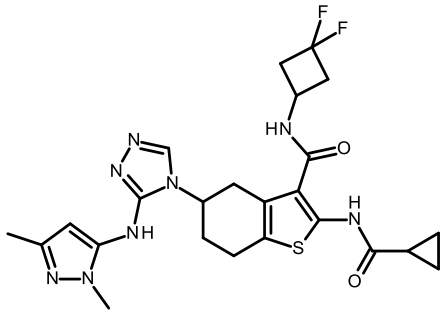


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(etilamino)-5-(hidroximetil)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *intermediario 202* (32 mg, 0,050 mmol) en 88% de ácido fórmico [64-18-6] (4 ml) se añadió Pd en carbón 10% (tipo 50% de humedad, 53 mg, 0,050 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo nitrógeno durante 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un papel de filtro de fibra de vidrio y se lavó con ácido fórmico [64-18-6] (1 ml). El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo bruto se secó bajo vacío para proporcionar un aceite incoloro. El producto bruto se disolvió en THF (3 ml) y se añadió solución de hidróxido de litio 1 M (0,1 ml, ~ 2 equiv). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 60 minutos. El pH se ajustó a pH7 mediante la adición gota a gota de la solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y la mezcla luego se concentró *al vacío*. El residuo se dividió entre EtOAc (10 ml) y solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (3 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (3 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto bruto que se purificó por HPLC

preparativa para proporcionar el *compuesto d*el *título* (13 mg, 55%) como un sólido incoloro. δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 12,14 (s, 1H), 6,46 – 6,32 (m, 1H), 4,72 (d, *J* 13,9 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* 13,9 Hz, 1H), 4,52 – 4,42 (m, 1H), 4,42 – 4,19 (m, 1H), 3,47 - 3,39 (m, 3H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 3,26 – 3,15 (m, 2H), 2,94 - 2,87 (m, 2H), 2,53 – 2,42 (m, 1H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 1,68 (tt, *J* 8,0, 4,6 Hz, 1H), 1,26 (t, *J* 7,2 Hz, 3H), 1,11 (dt, *J* 6,7, 3,3 Hz, 2H), 1,09 – 1,01 (m, 1H), 0,92 (dq, *J* 7,3, 4,0 Hz, 2H), 0,50 – 0,44 (m, 2H), 0,21 (q, *J* 4,7 Hz, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 459, RT 1,77 minutos, 100% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 185

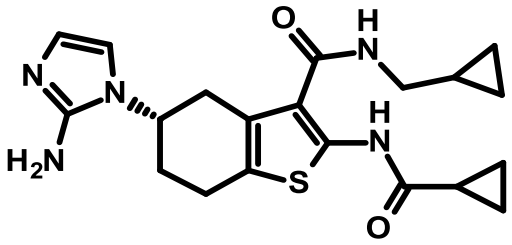


2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(3,3-difluorociclobutil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 182* (50 mg, 0,1118 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 ml) y trietilamina (0,070 ml, 0,51 mmol) y clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanamina (65 mg, 0,45277 mmol) se añadió, seguido por clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (50 mg, 0,2608 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h, luego los productos volátiles se evaporaron al vacío y producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 10 g de SNAP-

Ultra, Isolera, eluyendo con 0 a 100% de EtOAc en *i*-Hexano seguido por 0 a 20% de MeOH en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* como sólido blanco (6 mg, 0,01131 mmol, 10,12% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 5,89 (s, 1H), 4,41 (br s, 1H), 4,22 (br s, 1H), 3,52 (d, *J* = 18,7 Hz, 3H), 3,11 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,00 – 2,59 (m, 8H), 2,27 – 2,12 (m, 2H), 2,07 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 1,93 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 0,91 – 0,74 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 531,0, RT 1,60 minutos (*Método 27*), LCMS $[M-H]^+$ 528,8, RT 1,57 minutos (*Método 26*),

EJEMPLO 186

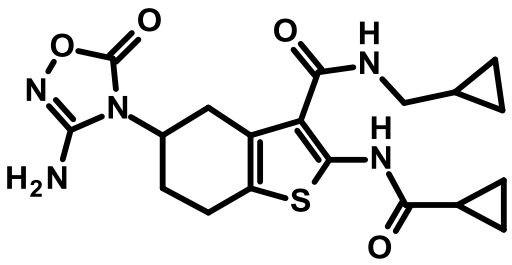


(5S)-5-(2-Aminoimidazol-1-il)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Cianamida [420-04-2] (134 mg, 3,2 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (800 µl) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. El *intermediario 205* (450 mg, 1,07 mmol) se añadió y la reacción se selló y se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se diluyó con DCM (30 ml) y se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (20 ml). La mezcla se extrajo con 10% de

MeOH en DCM (3 x 20 ml), las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar un aceite amarillo (574 mg). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 - 10% de MeOH en DCM) para proporcionar producto impuro (184 mg) que se purificó por HPLC preparativa (básica) para proporcionar el producto deseado que se sometió a sonicación en Et_2O para proporcionar el *compuesto d*el *título* (75 mg, 18%) como un sólido blanco que se recolectó por filtración y se secó al vacío. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,15 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,66 (d, *J* 1,5 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* 1,5 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,28 – 4,16 (m, 1H), 3,12 (qt, *J* 13,5, 6,2 Hz, 2H), 2,97 (dd, *J* 15,1, 4,0 Hz, 1H), 2,91 – 2,72 (m, 3H), 2,07 – 1,98 (m, 2H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,06 – 0,96 (m, 1H), 0,88 – 0,80 (m, 4H), 0,44 – 0,34 (m, 2H), 0,25 – 0,15 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 400,2, RT 1,83 minutos, 100% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 187

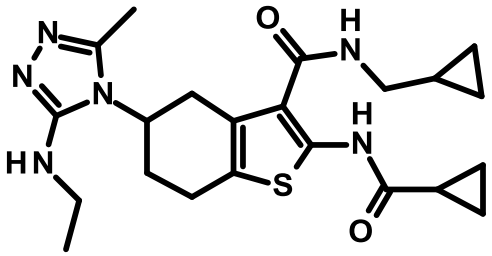


5-(3-Amino-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4-il)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *ejemplo 176* (30 mg, 0,077 mmoL) en THF (3 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol [530-62-1] (15 mg, 0,092 mmoL) y la mezcla de reacción se agitó a r.t.

bajo nitrógeno durante 20 h. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (4 mg, 12%) como un sólido blanco. δ_H (250 MHz, Cloroformo-*d*) 11,98 (s, 1H), 5,90 – 5,67 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,14 – 3,96 (m, 1H), 3,52 – 3,31 (m, 1H), 3,36 – 3,11 (m, 2H), 2,94 – 2,74 (m, 3H), 2,77 – 2,56 (m, 1H), 2,18 – 2,02 (m, 1H), 1,76 – 1,59 (m, 1H, osc. parcial por pico de agua), 1,15 – 0,85 (m, 5H), 0,70 – 0,48 (m, 2H), 0,33 – 0,19 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 418, RT 2,74 minutos, 99% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 188



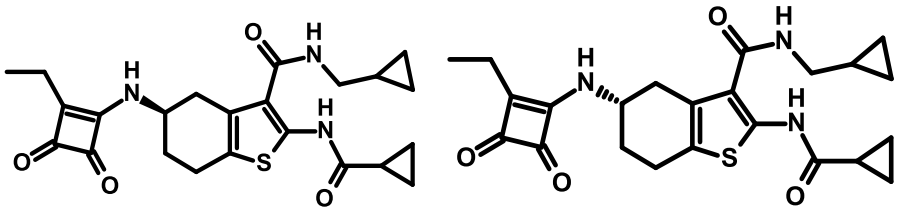
2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(etilamino)-5-metil-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *intermediario 208* (70 mg, 0,17 mmol) en DCM (6 ml) se añadió ácido acético (0,7 ml de una solución patrón de 290 mg de ácido acético /10 ml de DCM) y acetaldehído [75-07-0] (0,7 ml de una solución patrón 106 mg /10 ml de DCM). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos antes de la adición del triacetoxiborohidruro de sodio [56553-60-7] (72 mg, 0,34 mmol) en ~3 porciones iguales durante intervalos de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a r.t. bajo nitrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se trató de nuevo con acetaldehído adicional [75-07-0] (0,7 ml de una solución patrón 106 mg

/10 ml de DCM) y después de 15 minutos agitación también se añadió triacetoxiborohidruro de sodio [56553-60-7] (72 mg, 0,34 mmol) en porciones durante 15 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se trató de nuevo con acetaldehído adicional [75-07-0] (0,7 ml de una solución patrón 106 mg /10 ml de DCM) y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio [56553-60-7] (72 mg, 0,34 mmol) en tres porciones durante 15 minutos y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante la noche. La mezcla de reacción se trató de nuevo con acetaldehído adicional [75-07-0] (0,7 ml de una solución patrón 106 mg /10 ml de DCM) y después de 15 minutos de agitación triacetoxiborohidruro de sodio adicional [56553-60-7] (72 mg, 0,34 mmol) se añadió en tres porciones durante 15 minutos y luego se agitó a r.t. durante 4 h antes de tratarse de nuevo con acetaldehído adicional [75-07-0] (0,7 ml de una solución patrón 106 mg /10 ml de DCM) y después de 15 minutos de agitación se añadió triacetoxiborohidruro de sodio adicional [56553-60-7] (72 mg, 0,34 mmol) en tres porciones durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 4 °C durante la noche, se concentró *al vacío*, se combinó con otra reacción (10 mg, 0,024 mmol de material de partida) y se disolvió en MeOH (10 ml). El pH se ajustó a pH13 con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y la mezcla se agitó a r.t. durante 15 minutos antes de concentrar *al vacío* para eliminar el MeOH y ajustar a pH7 con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M. A la solución se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio (3 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se separaron y se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar un aceite

incoloro que se combinó con otra reacción (10 mg, 0,024 mmol de material de partida). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (13,4 mg, 18%). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,19 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,69 (t, *J* 5,2 Hz, 1H), 4,29 – 4,15 (m, 1H), 3,14 (dtd, *J* 22,9, 13,7, 6,7 Hz, 5H), 2,93 – 2,75 (m, 3H), 2,43 – 2,34 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,00 (d, *J* 11,1 Hz, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,13 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,05 – 0,94 (m, 1H), 0,91 – 0,74 (m, 4H), 0,43 – 0,34 (m, 2H), 0,23 – 0,15 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 443, RT 1,90 minutos, 99% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLOS 189 y 190



Ejemplo 189

(5R)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2-etil-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

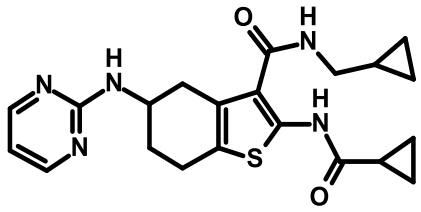
Ejemplo 190

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2-etil-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 196* (79 mg, 0,18 mmol) se purificó por HPLC quiral (*Columna - Chiralc*el *OD-H 25 cm a 15 ml/min*, el*uyente - 35% IPA: 65% CO_2)* y los 2 enantiómeros se aislaron en alta pureza: primera elución de enantiómero (*Ejemplo 189*) (30 mg, 38%), segunda elución de enantiómero (*Ejemplo 190*) (30 mg, 38%).

Ejemplo 189: δ_H (250 MHz, Cloroformo-*d*) 12,14 – 11,73 (m, 1H), 6,30 – 6,16 (m, 1H - Rotámero 1), 6,04 – 5,92 (m, 1H - Rotámero 2), 5,91 – 5,79 (m, 1H), 4,84 – 4,56 (m, 1H - Rotámero 2), 4,06 – 3,90 (m, 1H - Rotámero 1), 3,39 – 3,10 (m, 3H), 2,93 – 2,75 (m, 3H), 2,75 – 2,64 (m, 2H - Rotámero 1), 2,63 – 2,43 (m, 2H - Rotámero 2), 2,19 – 2,00 (m, 2H), 1,73 – 1,59 (m, 1H, osc. parcial por pico de agua), 1,39 – 1,19 (m, 3H), 1,16 – 1,01 (m, 3H), 0,98 – 0,82 (m, 2H), 0,70 – 0,47 (m, 2H), 0,33 – 0,17 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 442, RT 2,89 minutos, 98% de pureza (*Método 10*).
Ejemplo 190: δ_H (250 MHz, Cloroformo-*d*) 12,18 – 11,77 (m, 1H), 6,44 – 6,31 (m, 1H - Rotámero 1), 6,25 – 6,06 (m, 1H - Rotámero 2), 6,03 – 5,82 (m, 1H), 4,85 – 4,67 (m, 1H - Rotámero 2), 4,09 – 3,84 (m, 1H - Rotámero 1), 3,37 – 3,12 (m, 3H), 2,96 – 2,76 (m, 3H), 2,75 – 2,64 (m, 2H, Rotámero 1), 2,62 – 2,46 (m, 2H - Rotámero 2), 2,21 – 1,98 (m, 2H), 1,73 – 1,56 (m, 1H, osc. parcial por pico de agua), 1,40 – 1,17 (m, 3H), 1,08 (m, 3H), 0,97 – 0,84 (m, 2H), 0,64 – 0,48 (m, 2H), 0,34 – 0,15 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 442, RT 2,89 minutos, 94% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 191

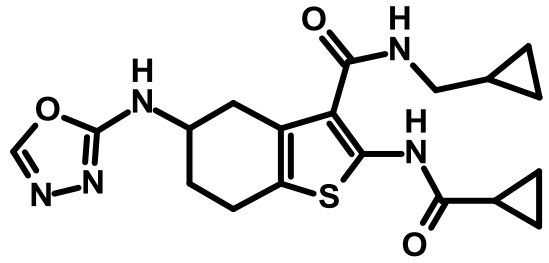


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(pirimidin-2-ilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 122* (50 mg, 0,14 mmol) y 2-cloropirimidina [1722-12-9] (30 mg, 0,26 mmol) se disolvieron en MeCN (1 ml) y se añadió DIPEA (85 µL, 0,49 mmol). La mezcla de

reacción se calentó a 150 °C durante 1 h en el microondas. El solvente se eliminó *al vacío* y el material bruto se purificó por HPLC preparativa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (10 mg, 17%) como un sólido marrón claro. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8,28 (d, *J* 4,8 Hz, 2H), 6,61 (t, *J* 4,9 Hz, 1H), 4,28 – 4,17 (m, 1H), 3,26 (dd, *J* 13,8, 7,0 Hz, 1H), 3,23 – 3,15 (m, 2H), 2,84 (t, *J* 5,9 Hz, 2H), 2,72 – 2,64 (m, 1H), 2,21 – 2,14 (m, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,82 – 1,75 (m, 1H), 1,12 – 1,03 (m, 1H), 1,01 – 0,96 (m, 2H), 0,96 – 0,91 (m, 2H), 0,52 – 0,45 (m, 2H), 0,28 – 0,21 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 412,2, RT 2,87 minutos, 95% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 192

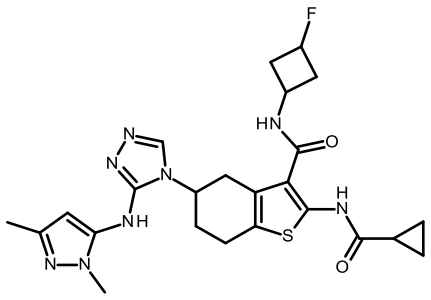


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 209* (136 mg, 0,29 mmol) e hidrazida fórmica [624-84-0] (52 mg, 0,87 mmol) se disolvieron en DMF (3 ml). Se añadió dicloruro mercúrico [7487-94-7] (235 mg, 0,87 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió trietilamina (0,12 ml, 0,87 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se

concentró *al vacío* para proporcionar el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (2 mg, 1,7%). δ_H (500 MHz, Cloruro de metileno-d_2) 11,97 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,93 (d, *J* 6,8 Hz, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 3H), 2,80-2,69 (m, 3H), 2,11-2,06 (m, 1H), 2,04 – 1,93 (m, 1H), 1,62 – 1,54 (m, 1H), 1,02 – 0,91 (m, 3H), 0,85-0,78 (m, 2H), 0,50 – 0,42 (m, 2H), 0,21 – 0,12 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 402,11, RT 2,48 minutos, 97% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 193

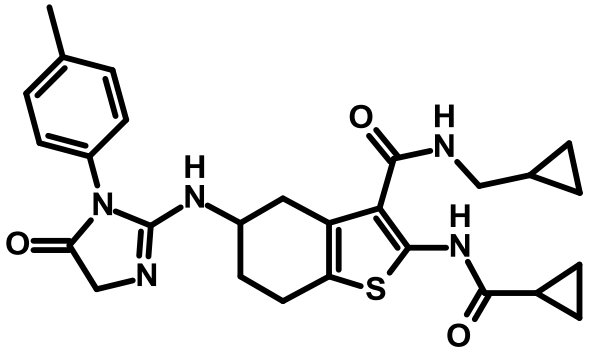


2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 182* (50 mg, 0,1133 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 ml) y se añadieron trietilamina (0,15 ml, 1,1 mmol) y 3-fluorociclobutanamina; clorhidrato (57 mg, 0,45393 mmol), seguido por clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (50 mg, 0,2608 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 2 h, luego los productos volátiles se evaporaron al vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 10 g de SNAP-Ultra, Isolera, eluyendo con 0 a 100% de EtOAc en *i*-Hexano

seguido por 0 a 20% de MeOH en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* como sólido blanco (13 mg, 0,02536 mmol, 22,39% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,99 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,38 – 8,26 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,29-4,74 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,11 (s, 1H), 3,02 – 2,60 (m, 2H), 2,55 (s, 1H), 2,17 (s, 4H), 2,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 1,93 (s, 2H), 0,84 (d, *J* = 5,7 Hz, 4H). LCMS $[M-H]^+$ 510,8, RT 1,45 minutos (*Método 26*), LCMS $[M+H]^+$ 513,0, RT 1,48 minutos (*Método 27*).

EJEMPLO 194

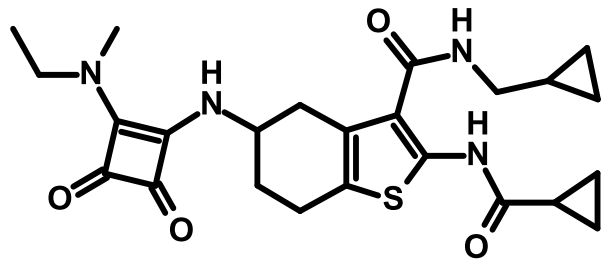


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[5-oxo-1-(p-tolil)-4H-imidazol-2-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 211* (75 mg, 0,16 mmol) en MeCN (3 ml) se añadió a una solución agitada de clorhidrato de glicinato de metilo (1:1) [5680-79-5] (21 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (0,035 ml, 0,25 mmol) en MeCN (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 16 h y la mezcla se concentró *al vacío* para proporcionar el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (15 mg, 18%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 12,08 (s, 1H), 7,30 (d, *J* 8,1 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* 8,1 Hz, 2H), 5,97 – 5,82

(m, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,15 – 4,01 (m, 1H), 3,35 – 3,14 (m, 3H), 2,87 – 2,77 (m, 1H), 2,76 – 2,60 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,13 – 2,02 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,68 – 1,65 (m, 1H), 1,15 – 1,01 (m, 3H), 0,94 – 0,87 (m, 2H), 0,61 – 0,51 (m, 2H), 0,31 – 0,22 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 506,3, RT 2,18 minutos, 100% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 195

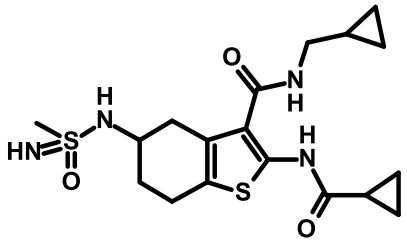


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[2-[etil(metil)amino]-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 136* (93%, 50 mg, 0,1 mmol) se suspendió en EtOH (3 ml) y se añadió etil(metil)amina [624-78-2] (20 µL, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a r.t. antes de añadir etil(metil)amina adicional [624-78-2] (20 µL, 0,23 mmol) y agitación a r.t. durante 4 h. El precipitado se filtró y se lavó con EtOH para proporcionar el *compuesto d*el *título* (42,9 mg, 57%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,04 (s, 1H), 7,76 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 4,48 – 4,36 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,13 (t, *J* 6,2 Hz, 2H), 2,97 (dd, *J* 15,4, 4,8 Hz, 1H), 2,82 – 2,65 (m, 3H), 2,11 – 2,01 (m, 1H), 1,95 – 1,79 (m, 2H), 1,15 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,07 – 0,97 (m, 1H), 0,90 – 0,76 (m, 4H), 0,45 – 0,37 (m, 2H),

0,24 – 0,17 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 471,1, RT 2,66 minutos, 96% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 196

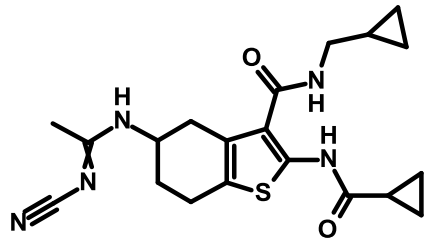


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(metilsulfonimidoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una suspensión del *intermediario 214* (32 mg, 0,09 mmoL) y ciclopropilmetanamina [2516-47-4] (0,012 ml, 0,13 mmoL) en DCM (3 ml) se añadió EDCI (28 mg, 0,14 mmoL) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. bajo nitrógeno durante 20 h. Se añadió ciclopropilmetanamina [2516-47-4] (0,047 ml, 0,54 mmoL) y la agitación continuó a 40 °C antes de diluir con cloroformo/isopropanol (2:1, 15 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloroformo/isopropanol adicional (2:1, 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (2,5 mg, 7%) como una película fina. δ_H (250 MHz, Cloroformo-*d*) 12,18 – 11,93 (m, 1H), 5,93 – 5,79 (m, 1H), 3,95 – 3,81 (m, 1H), 3,36 – 3,22 (m, 2H), 3,25 – 3,03 (m, 4H), 2,92 – 2,77 (m, 2H), 2,79 – 2,65 (m, 1H), 2,61 – 2,33 (2H, oscurecido por el pico de agua), 2,19 – 2,03 (m, 1H), 2,02 – 1,83 (m, 1H), 1,74 – 1,58 (m, 1H), 1,18 – 1,00 (m,

3H), 0,99 – 0,82 (m, 2H), 0,69 – 0,47 (m, 2H), 0,35 – 0,21 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 411, RT 1,92 minutos, 97% de pureza (*Método 10*).

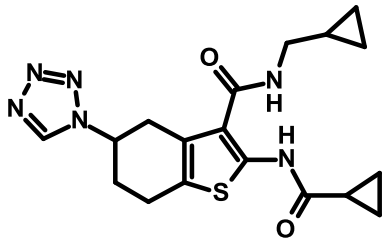
EJEMPLO 197



5-[[N-Ciano-C-metil-carbonimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 122* (50 mg, 0,13 mmol) se disolvió en EtOH (3 ml) y (1Z)-N-cianoetaanimidoato de etilo [1558-82-3] (20 mg, 0,17 mmol) y se añadió DIPEA (0,035 ml, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en el microondas durante 4 h. La mezcla se concentró *al vacío* para proporcionar el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (20 mg, 37%) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 4,27 – 4,15 (m, 1H), 3,27 – 3,19 (m, 2H), 3,12 (dd, *J* 15,9, 5,1 Hz, 1H), 2,85 – 2,73 (m, 2H), 2,67 – 2,57 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,84 – 1,76 (m, 1H), 1,15 – 1,05 (m, 1H), 1,01 – 0,90 (m, 4H), 0,59 – 0,50 (m, 2H), 0,33 – 0,24 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 400,3, RT 2,75 minutos, 100% (*Método 10*).

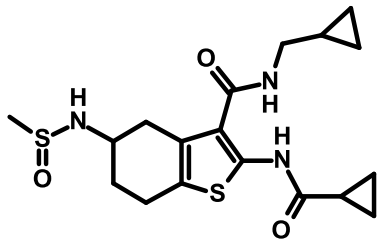
EJEMPLO 198



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(tetrazol-1-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 216* (100 mg, 0,23 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (2 ml). Se añadió hidrógeno sulfato de potasio y sulfato sulfodioxidanida (5:1:1:2) (255 mg, 0,42 mmol) se añadió en porciones durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a r.t. y la mezcla se concentró *al vacío*. El residuo bruto se disolvió en EtOAc (2 x 30 ml) y se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar una mezcla del sulfóxido bruto del intermediario *2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(5-metilsulfiniltetrazol-1-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida* (43%) y el *intermediario 216* (27%). El material bruto se disolvió en dimetilacetamida [127-19-5] (1 ml) y se añadió ciclopropanamina [765-30-0] (36 mg, 0,62 mmol) a la mezcla que se calentó a 140 °C durante 8 h. El material bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto d*el *título* (6 mg, 13%). δ_H (500 MHz, Cloruro de metileno-d_2) 11,95 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,08 – 4,98 (m, 1H), 3,44 (dd, J = 15,0, 5,2 Hz, 1H), 3,30 – 3,17 (m, 3H), 3,04 – 2,92 (m, 1H), 2,86 (dt, J = 17,0, 5,0 Hz, 1H), 2,53 – 2,39 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,07 – 1,00 (m, 3H), 0,93 – 0,87 (m, 2H), 0,55 – 0,48 (m, 2H), 0,26 – 0,20 (m, 2H).

EJEMPLO 199

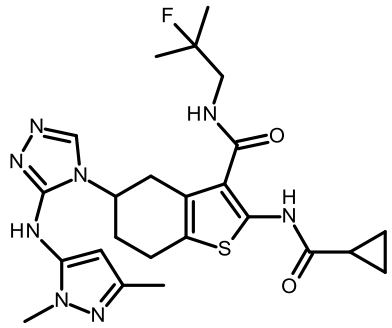


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(metansulfinamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Al *intermediario 122* (150 mg, 0,41 mmoL), metansulfinato de sodio [20277-69-4] (50 mg, 0,49 mmoL) y EDCI (93 mg, 0,49 mmoL) en DCM (5 ml) se añadió DIPEA (0,17 ml, 0,97 mmoL) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. bajo nitrógeno durante 18 h. Se añadieron de nuevo metansulfinato de sodio [20277-69-4] (50 mg, 0,49 mmoL), EDCI (93 mg, 0,49 mmoL) y DIPEA (0,17 ml, 0,97 mmoL) y la agitación continuó a r.t. durante 5 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (10 ml), solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml), agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 a 100% de EtOAc en heptano, seguido por 0 a 20% de MeOH en EtOAc) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (125 mg, 78%) como un sólido blancuzco, una mezcla de dos diastereómeros. δ_H (250 MHz, Cloroformo-*d*) 12,18 – 11,85 (m, 1H), 6,24 – 5,81 (m, 1H), 4,04 – 3,77 (m, 2H), 3,33 – 3,22 (m, 2H), 3,22 – 3,05 (m, 1H), 2,98 – 2,69 (m, 3H), 2,70 – 2,61 (m, 3H), 2,21 – 2,03 (m, 1H), 2,03 – 1,83 (m, 1H), 1,75 – 1,57 (m, 1H, parcialmente osc. por agua), 1,17

– 0,99 (m, 3H), 0,96 – 0,82 (m, 2H), 0,64 – 0,51 (m, 2H), 0,32 – 0,22 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 396, RT 1,12 minutos, 96% de pureza (*Método 6*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 396, RT 2,49 minutos, 95% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 200

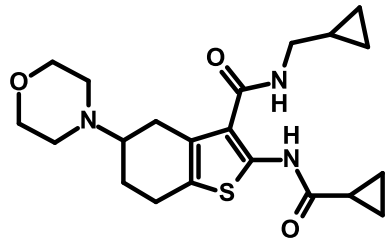


2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(2-fluoro-2-metil-propil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 182* (50 mg, 0,1133 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 ml) y trietilamina (0,2 ml) y se añadió clorhidrato de 2-fluoro-2-metilpropan-1-amina (70 mg, 0,5486 mmol), seguido por clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (60 mg, 0,313 mmol). Se agitó a 70 °C durante 2 h, luego se enfrió a rt. DMF se evaporó *al vacío*, el residuo resultante se disolvió en EtOAc y se extrajo con salmuera 4 times. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 10 g de SNAP-Ultra, Isolera, eluyendo con 0 a 20% de MeOH en DCM para proporcionar el *compuesto d*el *título* como un sólido blanco (2 mg, 0,003887 mmol, 3,4% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,48 (s, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,05 (s, 2H), 1,33 (d, J = 5,0 Hz, 5H), 1,30

– 1,23 (m, 4H), 0,85 (s, 6H) (mezcla de rotámeros). LCMS $[M+H]^+$ 515,0, RT 1,53 minutos (*Método 27*), $[M+H]^+$ 515,0, RT 1,51 minutos (*Método 26*).

EJEMPLO 201

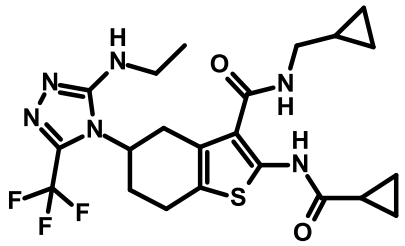


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-morfolino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *intermediario 62* (50 mg, 0,15 mmoL) y morfolina [110-91-8] (0,02 ml, 0,23 mmoL) en 1,2-dicloroetano [107-06-2] (3 ml) se añadió ácido acético [64-19-7] (0,009 ml, 0,15 mmoL) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio [56553-60-7] (48 mg, 0,23 mmoL) y la mezcla se agitó a r.t. bajo nitrógeno durante 21 h. Se añadieron morfolina [110-91-8] (0,02 ml, 0,23 mmoL) y triacetoxiborohidruro de sodio [56553-60-7] (48 mg, 0,23 mmoL) adicionales y la agitación continuó a r.t. durante 6 h. La mezcla de reacción se dividió entre DCM (10 ml) y solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml) y se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0 a 100% de EtOAc en heptano seguido por a gradiente 0 a 20% de MeOH en EtOAc) para proporcionar el producto que se purificó por HPLC preparativa (básica) para proporcionar el *compuesto*

*d*el *título* (23 mg, 38%). δ_H (250 MHz, CD_3OD) 3,74 (t, *J* 4,7 Hz, 4H), 3,42 – 3,28 (m, 1H, parcialmente oscurecido por señal MeOD), 3,15 (dd, *J* 13,7, 7,0 Hz, 1H), 2,98 – 2,82 (m, 1H), 2,85 – 2,60 (m, 8H), 2,30 – 2,12 (m, 1H), 1,87 – 1,59 (m, 2H), 1,18 – 1,02 (m, 1H), 1,02 – 0,85 (m, 4H), 0,63 – 0,46 (m, 2H), 0,37 – 0,21 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 404, RT 1,53 minutos, 98% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 202

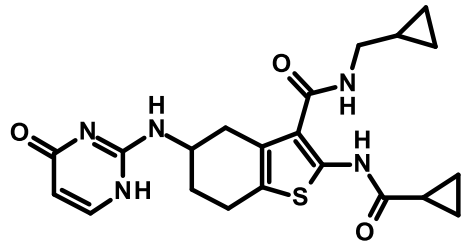


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(etilamino)-5-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del *intermediario 220* (31 mg, 0,053 mmol) en 88% de ácido fórmico [64-18-6] (6 ml) se añadió Pd en carbón 10% (tipo 50% de humedad, 30 mg, 0,028 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 120 minutos. La mezcla de reacción se trató con Pd/C 10% adicional (tipo de 50% de humedad, 30 mg, 0,028 mmol) y se calentó a 80 °C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el producto bruto como un cristal incoloro que se purificó por HPLC preparativa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (18 mg, 70%) como un sólido incoloro. δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 12,04 (s, 1H), 5,82 (t, *J* 4,9 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,52 (p, *J* 6,9 Hz, 2H), 3,34 – 3,18 (m, 3H), 3,07 (dd, *J* 14,8, 5,8 Hz, 1H), 2,97 - 2,87

(m, 2H), 2,45 – 2,32 (m, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 1,68 (ddd, *J* 12,5, 7,9, 4,6 Hz, 1H), 1,29 (t, *J* 7,2 Hz, 3H), 1,14 – 1,09 (m, 2H), 1,05 (ddd, *J* 12,7, 8,7, 5,1 Hz, 1H), 0,96 – 0,90 (m, 2H), 0,56 – 0,51 (m, 2H), 0,24 (q, *J* 4,6 Hz, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 497, RT 3,19 minutos, 100% de pureza (*Método 10*).

EJEMPLO 203

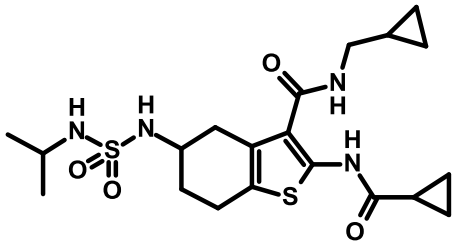


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(4-oxo-1H-pirimidin-2-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 122* (156 mg, 0,42 mmol) y 2-metiltiopirimidin-4-ol [124700-70-5] (72 mg, 0,51 mmol) se disolvieron en alcohol ter-butílico (1,5 ml) y se añadió DIPEA (0,18 ml, 1,03 mmol). La reacción se calentó en el microondas a 160 °C durante 16 h antes de concentrar *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0-20% de MeOH en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (63 mg, 35%) como un sólido blancuzco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,12 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 7,71 (t, *J* 5,7 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* 6,5 Hz, 1H), 6,71 – 6,44 (m, 1H), 5,54 (d, *J* 6,5 Hz, 1H), 4,31 – 4,03 (m, 1H), 3,14 (t, *J* 6,2 Hz, 2H), 3,05 (dd, *J* 16,3, 5,1 Hz, 1H), 2,79 – 2,69 (m, 2H), 2,61 (dd, *J* 16,2, 7,2 Hz, 1H), 2,09 – 1,74 (m, 3H), 1,12 – 0,96 (m, 1H), 0,95 – 0,72 (m, 4H), 0,51 – 0,32 (m, 2H), 0,30 – 0,14 (m, 2H). LCMS $[M-H]^-$ 426,0, RT 1,530 minutos, 94,8% de pureza

(*Método 2*). LCMS $[M-H]^-$ 426,0, RT 1,598 minutos, 96,9% de pureza (*Método 3*).

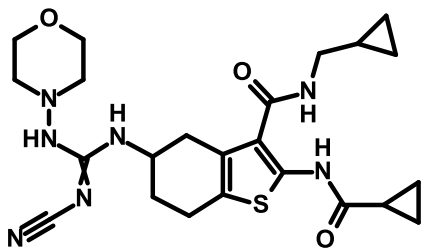
EJEMPLO 204



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(isopropilsulfamoilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 122* (50 mg, 0,14 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y DIPEA (26 mg, 0,20 mmol) y se añadió cloruro de isopropilsulfamoílo [26118-67-2] (32 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 3 días. Se añadió cloruro de isopropilsulfamoílo [26118-67-2] adicional (32 mg, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 4 días. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 35-100% de EtOAc/hexano) para proporcionar el producto que se liofilizó a partir de MeCN/agua para proporcionar el *compuesto d*el *título* (9 mg, 15%) como un sólido blanco. LCMS $[M-H]^-$ 453,0, RT 2,084 minutos, 100,0% de pureza (*Método 3*). LCMS $[M-H]^-$ 453,0, RT 2,156 minutos, 100,0% de pureza (*Método 2*).

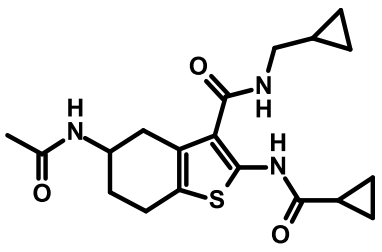
EJEMPLO 205



5-[[*N*'-Ciano-*N*-morfolino-carbamimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 122* (100 mg, 0,27 mmol) se disolvió en DCM (4 ml) y DIPEA (88 mg, 0,68 mmol) y se añadió el *intermediario 221* (100 mg, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 130 °C en el microondas durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 30-100% de EtOAc/hexano a 20% de MeOH/EtOAc) para proporcionar el producto que se liofilizó en MeCN/agua para proporcionar el producto que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto d*el *título* (5,5 mg, 4,2%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 11,01 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,75 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 3,93 (br. s, 1H), 3,65 (br. d, *J* 61,3 Hz, 4H), 3,19 – 3,06 (m, 2H), 2,97 – 2,61 (m, 8H), 2,05 – 1,68 (m, 3H), 1,10 – 0,96 (m, 1H), 0,92 – 0,76 (m, 4H), 0,48 – 0,36 (m, 2H), 0,30 – 0,17 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 486,20, RT 1,890 minutos, pureza 100,0% (*Método 2*).

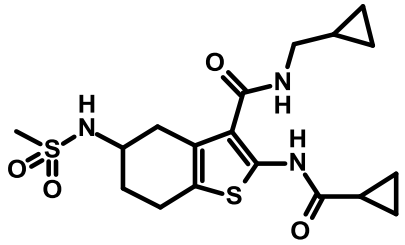
EJEMPLO 206



5-Acetamido-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 122* (50 mg, 0,14 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se añadieron DIPEA (44 mg, 0,34 mmol) y cloruro de acetilo [75-36-5] (14 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~4 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 30-100% de EtOAc/hexano a 20% de MeOH/EtOAc) para proporcionar el producto que se liofilizó a partir de MeCN/agua para proporcionar el *compuesto d*el *título* (16 mg, 32%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 10,85 (s, 1H), 7,67 (d, *J* 7,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 3,80 – 3,59 (m, 1H), 2,96 – 2,82 (m, 2H), 2,67 (d, *J* 16,9 Hz, 1H), 2,54 – 2,36 (m, 2H), 1,76 – 1,62 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,46 (br. s, 1H), 0,93 (d, *J* 6,7 Hz, 1H), 0,85 – 0,71 (m, 1H), 0,68 – 0,48 (m, 4H), 0,29 – 0,13 (m, 2H), 0,09 – -0,08 (m, 2H). LCMS $[M-H]^-$ 374,0, $[M+H]^+$ 376,8, RT 1,693 minutos, 94,4% de pureza (*Método 2*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 376,8, $[M+Na]^+$ 398,6, RT 1,621 minutos, 94,1% de pureza (*Método 3*).

EJEMPLO 207

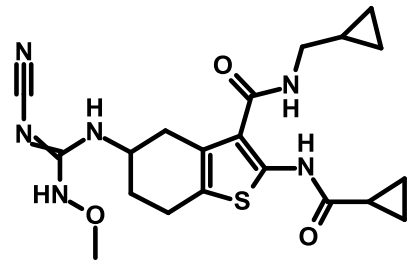


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(metansulfonamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-

carboxamida

El *intermediario 122* (50 mg, 0,14 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se añadieron DIPEA (44 mg, 0,34 mmol) y cloruro de metansulfonilo [124-63-0] (20 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante ~4 h. La mezcla de reacción se lavó con agua, se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentró *al vacío* para proporcionar el residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 30-100% de EtOAc/hexano). El producto se liofilizó a partir de MeCN/agua para proporcionar el *compuesto d*el *título* (21 mg, 38%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 10,78 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,95 (d, *J* 6,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,96 – 2,85 (m, 2H), 2,73 (s, 4H), 2,53 – 2,45 (m, 2H), 2,37 (dd, *J* 16,1, 8,6 Hz, 1H), 1,82 – 1,74 (m, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,55 – 1,42 (m, 1H), 0,82 – 0,72 (m, 1H), 0,68 – 0,50 (m, 4H), 0,24 – 0,09 (m, 2H), 0,06 – -0,10 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 412,8, $[M-H]^-$ 410,0, RT 1,812 minutos, 100,0% de pureza (*Método 2*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 412,7, $[M+Na]^+$ 434,6, RT 1,735 minutos, 100,0% de pureza (*Método 3*).

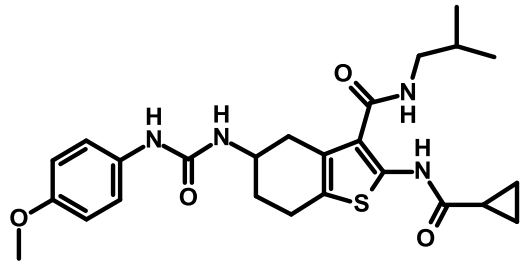
EJEMPLO 208



5-[[N'-Ciano-N-metoxi-carbamimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Al N-cianocarbonimidato de difenilo [76463-77-7] (40 mg, 0,17 mmol) se añadió O-metilhidroxilamina [67-62-9] (15 mg, 0,18 mmol) y 1:1 DCM/isopropanol (1 ml) seguido por DIPEA (44 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió el *intermediario 122* (40 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se purificó por HPLC preparativa (básica) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (4,1 mg, 8,8%). LCMS $[M+H]^+$ 431,1855, RT 4,41 minutos, 90,56% de pureza (*Método 20*).

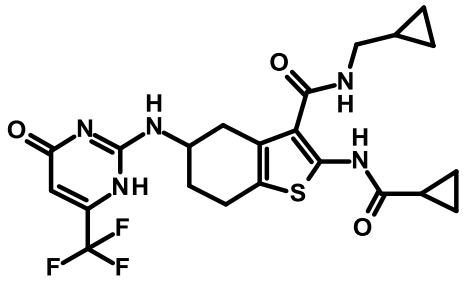
EJEMPLO 209



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-isobutil-5-[(4-metoxifenil)carbamoilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Al *intermediario 224* (70 mg, 0,21 mmol) disuelto en DCM (1 ml) se añadió trietilamina (89 mg, 0,87 mmol) y 1-isocianato-4-metoxi-benceno [5416-93-3] (48 mg, 0,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 3 días. Et_2O (1 ml) se añadió y el precipitado se filtró, se lavó con Et_2O (3 x), isopropanol (2 x) y luego Et_2O (3 x) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (32 mg, 32%) como un sólido beige. LCMS $[M+H]^+$ 485,27, $[M-H]^-$ 483,19, RT 2,30 minutos, 97,81% de pureza (*Método 8*).

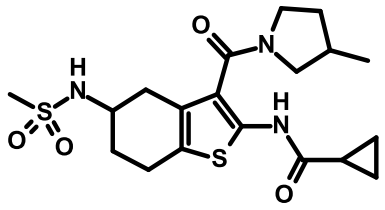
EJEMPLO 210



2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[4-oxo-6-(trifluorometil)-1H-pirimidin-2-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Al *intermediario 122* (144 mg, 0,39 mmol) y 4-hidroxi-2-(metiltio)-6-(trifluorometil)pirimidina [16097-62-4] (109 mg, 0,50 mmol) disueltos en alcohol ter-butílico (1,5 ml) se añadió DIPEA (0,18 ml, 1,03 mmol). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 160 °C durante 60 h, se concentró *al vacío* y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto d*el *título* (17 mg, 8,7%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 496,0, $[M+Na]^+$ 518,0, RT 2,293 minutos, 100,0% de pureza (*Método 2*). LCMS $[M-H]^-$ 494,0, RT 2,108 minutos, 100,0% de pureza (*Método 3*).

EJEMPLO 211

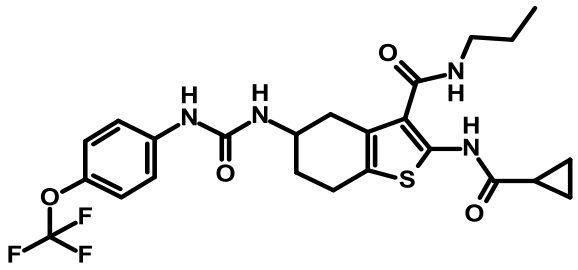


N-[5-(Metansulfonamido)-3-(3-metilpirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

El *intermediario 226* (129 mg, 0,34 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se añadieron DIPEA (109 mg, 0,84 mmol) y cloruro de metansulfonilo [124-63-0] (50 mg, 0,44 mmol)d. La

reacción se agitó a r.t. durante ~16, se lavó con agua y se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fase y la fase orgánica se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 40-100% de EtOAc/hexano) para proporcionar el producto que se liofilizó a partir de MeCN/agua para proporcionar el *compuesto d*el *título* (78 mg, 55%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 10,61 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,70 – 3,28 (m, 3H), 3,24 (s, 5H), 2,72 – 2,49 (m, 3H), 2,15 (s, 2H), 2,04 – 1,77 (m, 3H), 1,63 (br. s, 1H), 1,50 – 1,30 (m, 1H), 1,07 – 0,79 (m, 3H), 0,79 – 0,64 (m, 4H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 426,8, RT 1,649 minutos, 100,0% de pureza (*Método 3*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 426,8, RT 1,706 minutos, 100,0% de pureza (*Método 2*).

EJEMPLO 212

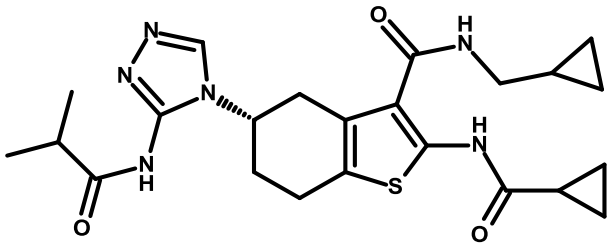


2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-propil-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]carbamoilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 228* (170 mg, 0,53 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) y se enfrió a 0 °C y se añadieron gota a gota trietilamina (216 mg, 2,12 mmol) y 1-isocianato-4-(trifluorometoxi)benceno. La mezcla de reacción se calentó a r.t. y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío,* se añadió Et_2O y el precipitado se filtró. El precipitado bruto se purificó por HPLC

preparativa (ácida) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (31 mg, 11%). δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,61 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,97 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,21 (ddd, *J* = 12,4, 6,9, 5,1 Hz, 2H), 2,97 (dd, *J* = 16,1, 5,1 Hz, 1H), 2,72 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,61 – 2,51 (m, 1H), 1,92 (dtd, *J* = 12,5, 6,8, 4,0 Hz, 2H), 1,85 – 1,69 (m, 1H), 1,52 (h, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,98 – 0,76 (m, 7H).
LCMS $[M+H]^+$ 525,18, $[M-H]^-$ 523,18, RT 2,76 minutos, 97,76% de pureza (*Método 9*).

EJEMPLO 213

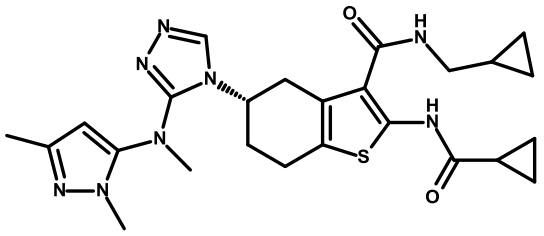


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(2-metilpropanoilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 243* (128 mg, 0,277 mmol) en DMF (7 ml) bajo nitrógeno se añadió hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (46 mg, 0,692 mmol) y cloruro mercúrico [7487-94-7] (98 mg, 0,360 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 min antes de la adición de trietilamina (0,058 ml, 0,415 mmol) y la mezcla se agitó a 80 ˚C durante 17 h. La mezcla se enfrió a r.t. y se diluyó con MeCN (5 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeCN (15 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para producir el producto bruto como un sólido

color tostado. Este sólido se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 50% a 100% de EtOAc en isohexanos y luego 0% a 20% de EtOAc en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título* impuro como un sólido blancuzco (14 mg). Este sólido también se purificó por cromatografía de fase inversa en sílice C18 (5% a 100% MeCN (p/NH3 0,1%) en agua (p/NH3 0,1%)) y las fracciones que contienen el producto se liofilizaron para proporcionar el *compuesto d*el *título* (3,0 mg, 0,006 mmol, 2%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 471,2, RT 1,60 minutos, pureza 100% (*Método 3*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 471,2, RT 1,63 minutos, pureza 100% (*Método 2*).

EJEMPLO 214

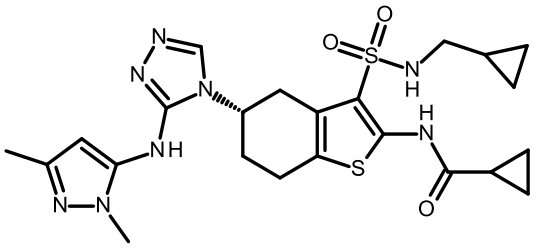


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)-metil-amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada de *ejemplo 106* (70 mg, 0,142 mmol) disuelto en acetonitrilo (5 ml) se añadió carbonato de cesio (69 mg, 0,212 mmol) seguido por yodometano (11 µl, 0,170 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante 17 h antes de concentrar al vacío para proporcionar una goma. Esta goma se disolvió en DCM (50 ml), se lavó con agua (30 ml) y las capas se separaron. La capa Aq se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se hicieron pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron *al vacío* para proporcionar una goma color

tostado. Esto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 1% a 20% de MeOH en DCM) para proporcionar el *compuesto d*el *título RF3* (15 mg, 0,029 mmol, 21%) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 509,2, RT 1,67 minutos, pureza 95,6% (*Método 3*). LCMS $[M+H]^+$ 509,2, RT 1,60 minutos, pureza 95,1% (*Método 3*). 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,43 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,92 – 3,78 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,26 (dd, J = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 3,05 – 2,96 (m, 1H), 2,92 (dd, J = 15,6, 5,6 Hz, 1H), 2,85 – 2,76 (m, 1H), 2,72 – 2,60 (m, 1H), 2,20 – 2,01 (m, 5H), 1,86 – 1,77 (m, 1H), 1,15 – 1,03 (m, 1H), 1,03 – 0,89 (m, 4H), 0,55 – 0,48 (m, 2H), 0,31 – 0,24 (m, 2H).

EJEMPLO 215



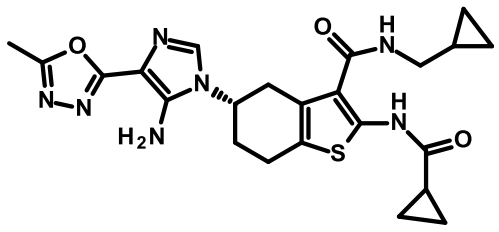
N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

El *intermediario 172* (323 mg, 0,6179 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml) y se añadió hidrazida del ácido fórmico (111 mg, 1,8482 mmol) seguido por cloruro mercúrico (337 mg, 1,235 mmol) y después de 15 min se añadió trietilamina (0,26 ml, 1,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C con un condensador o/n. Los productos volátiles y DMF luego se evaporaron. El residuo resultante se diluyó con MeCN (20 ml) se filtró a través de

un lecho de celite. Se añadió MeCN para lavar a través de celite y la solución amarillo claro resultante se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite amarillo. Este aceite se redisolvió en MeOH/DCM, se añadió sílice, y se cargó en seco en la columna para purificación. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 25 g de SNAP-Ultra, Isolera, MeOH/DCM, 0 a 10% en MeOH) para proporcionar el compuesto del título racémico como sólido blanco (140 mg, 0,2638 mmol, 42,69% de rendimiento). Este material se separó en forma quiral en sus enantiómeros para proporcionar 13 mg (4,00% de rendimiento) del compuesto *d*el *título*. Condiciones para separación: Lux Celulosa-2 21,2 x 250 mm 5 µm columna, caudal de flujo 10 ml/min, 100% de MeOH isocrático, (R)-enantiómero: 4,105 min, (S)-enantiómero: 3,860 min.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 18,4 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,39 (d, *J* = 30,0 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,41 (s, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,63 (s, 2H), 2,01 (s, 2H), 2,00-2,20 (m, 3H), 1,97 (s, 1H), 1,87 (s, 1H), 0,90 – 0,77 (m, 4H), 0,69 (s, 1H), 0,28 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 0,02 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 531,0, RT 1,75 minutos (*Método 27*), LCMS $[M+H]^+$ 531,0, RT 1,79 minutos (*Método 26*).

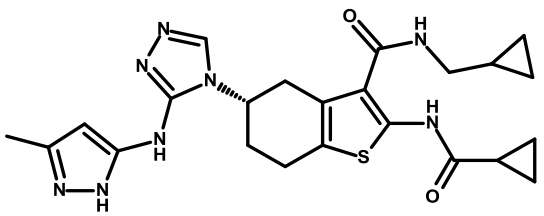
EJEMPLO 216



(5S)-5-[5-amino-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazol-1-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El *intermediario 219* (68%, 61 mg, 0,3 mmol) se disolvió en MeCN seco (4 ml) en un tubo de presión de 20 ml. Se añadió trietilortoformiato (50 µl, 0,3 mmol), la reacción se selló y se calentó a 90 °C durante 1 hora. La reacción se dejó a enfriar a temperatura ambiente y se añadió el *intermediario 117* (100 mg, 0,3 mmol). La suspensión se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La suspensión marrón pálido se concentró *al vacío* y el sólido se purificó por cromatografía flash en sílice (elución por gradiente usando 0 - 10% de MeOH en DCM) seguido por la trituración con acetato de etilo: heptano (1 : 1) para proporcionar el *compuesto d*el *título* (20,5 mg, 14%) como un sólido rosado. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 7,72 (t, J 5,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,96 (s, 2H), 4,45 – 4,35 (m, 1H), 3,20 – 3,05 (m, 3H), 3,05 – 2,96 (m, 1H), 2,93 – 2,76 (m, 2H), 2,55 – 2,44 (m, 3H, oscurecido por DMSO, observado en HSQC), 2,27 – 2,12 (m, 2H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,07 – 0,95 (m, 1H), 0,91 – 0,80 (m, 4H), 0,43 – 0,33 (m, 2H), 0,26 – 0,14 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 482,2, RT 2,49 minutos, 98% de pureza *(Método 10)*.

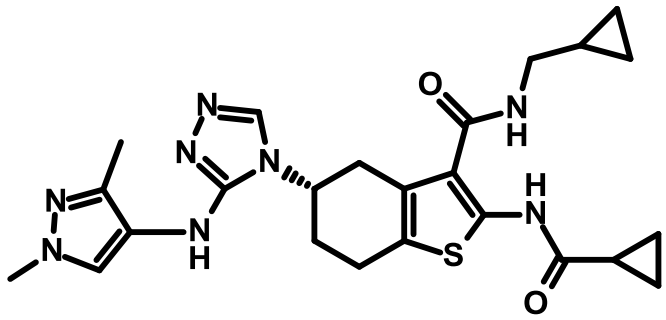
EJEMPLO 217



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 245* (105 mg, 0,222 mmol) en DMF (5 ml) bajo nitrógeno se añadieron hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (22 mg, 0,333 mmol) y cloruro mercúrico [7487-94-7] (78 mg, 0,289 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 min antes de la adición de trietilamina (0,046 ml, 0,333 mmol) y la mezcla se agitó a 80 ˚C durante 2 h. La mezcla se enfrió a r.t. y se diluyó con MeCN (5 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeCN (15 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para producir el producto bruto como un sólido color tostado. Este sólido se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 90% a 100% de EtOAc en isohexanos y luego 0% a 20% de MeOH en EtOAc) para proporcionar el *compuesto d*el *título* impuro como un sólido blancuzco (23 mg). Este sólido también se purificó por cromatografía de fase inversa en sílice C18 (5% a 100% MeCN (p/NH3 0,1%) en agua (p/NH3 0,1%)) y las fracciones que contienen el producto se liofilizaron para proporcionar el *compuesto d*el *título* (9,0 mg, 0,019 mmol, 8,4%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 481,0, RT 1,53 minutos, pureza 100% (*Método 3*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 481,0, RT 1,50 minutos, pureza 100% (*Método 2*). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,72 (s, 1H), 11,24 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,89 – 7,50 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,68 – 4,28 (m, 1H), 3,20 – 3,03 (m, 3H), 3,00 – 2,75 (m, 3H), 2,23 – 2,09 (m, 5H), 1,99 – 1,88 (m, 1H), 1,04 – 0,95 (m, 1H), 0,91 – 0,81 (m, 4H), 0,40 – 0,31 (m, 2H), 0,21 – 0,15 (m, 2H).

EJEMPLO 218

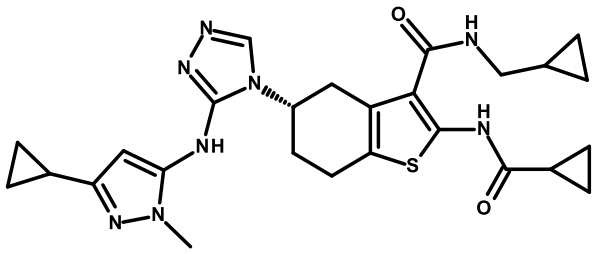


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 230*(478,3 mg, 0,9338 mmol, 95% en masa) en DMF (6,6 ml) bajo nitrógeno se añadieron hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (170,1 mg, 2,832 mmol) y cloruro mercúrico [7487-94-7] (770,5 mg, 2,824 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 min antes de la adición de trietilamina (0,40 ml, 2,9 mmol) y la mezcla se agitó a 60 ˚C durante 19,5 h. La mezcla se enfrió a r.t. y se diluyó con MeCN (20 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeCN (25 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para producir el producto bruto como un aceite anaranjado que se disolvió en 5% de MeOH en DCM (50 ml), se lavó con agua (30 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 5% de MeOH en DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se hicieron pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron *al vacío* para proporcionar un aceite anaranjado. Este aceite se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 20% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título impuro como un residuo blanco (116,0 mg). Este residuo se

disolvió en MeOH (4 ml), se añadió QuadraSil® MTU (120 mg) y la suspensión se agitó a r.t. durante 4,5 h antes de filtrarse y se lavó con MeOH (2 x 5 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido blanco que también se purificó por cromatografía de fase inversa en sílice C18 (5% a 100% MeCN (p/NH3 0,1%) en agua (p/NH3 0,1%)) y las fracciones que contienen el producto se liofilizaron para proporcionar el *compuesto d*el *título* (51,5 mg, 0,104 mmol, 11%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 494,8, RT 1,91 minutos, pureza 97% (*Método 24*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 494,8, RT 1,97 minutos, pureza 97% (*Método 25*). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,25 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,53 – 4,41 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,21 – 3,04 (m, 3H), 3,00 – 2,78 (m, 3H), 2,26 – 2,13 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,06 – 0,94 (m, 1H), 0,92 – 0,77 (m, 4H), 0,43 – 0,30 (m, 2H), 0,22 – 0,15 (m, 2H).

EJEMPLO 219



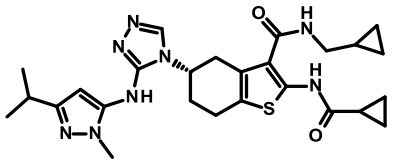
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 247* (1,38 g, 2,69 mmol) en DMF (20 ml) bajo nitrógeno se añadieron hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (539 mg, 8,07 mmol) y cloruro mercúrico [7487-94-7] (1,1 g, 4,04 mmol). La mezcla de

reacción se agitó a r.t. durante 15 min antes de la adición de trietilamina (1,13 ml, 8,07 mmol) y la mezcla se agitó a 60 ˚C durante 16 h. La mezcla se enfrió a r.t. y se diluyó con MeCN (20 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeCN (30 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para producir el producto bruto como una goma amarilla que se disolvió en DCM (100 ml), se lavó con agua (50 ml) y las capas se separaron. La capa Aq se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se hicieron pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron *al vacío* para proporcionar una goma amarilla. Esto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 2% a 20% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título impuro como un sólido blancuzco. Este sólido se disolvió en MeOH (50 ml) y se añadió QuadraSil® MTU (2,0 g) y la suspensión se agitó a r.t. durante 2 h antes de filtrarse y se lavó con MeOH (2 x 15 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar una goma incolora. Esto también se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 5% a 25% de MeOH en EtOAc) las fracciones que contienen el producto se liofilizaron para proporcionar el *compuesto d*el *título* (673 mg, 1,29 mmol, 48%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 521,0, RT 1,71 minutos, pureza 100% (*Método 3*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 521,0, RT 1,68 minutos, pureza 100% (*Método 2*). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) (contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,7:0,3) δ 11,71 (s, 0,3H), 11,25 (s, 0,7H), 11,20 (s, 0,3H), 8,43 (s, 0,7H), 8,35 (s, 0,7H), 8,12 (s, 0,3H), 7,87 – 7,59 (m, 1H), 5,80 (s, 0,7H), 5,60 (s, 0,3H), 4,55 – 4,26 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,47 (s, 1H), 3,22 – 2,74 (m, 6H), 2,29 – 2,10 (m, 2H), 2,01 – 1,86 (m,

1H), 1,83 – 1,63 (m, 0,7H), 1,08 – 0,93 (m, 0,3H), 0,91 – 0,72 (m, 6H), 0,62 – 0,54 (m, 2H), 0,42 – 0,33 (m, 2H), 0,23 – 0,15 (m, 2H).

EJEMPLO 220

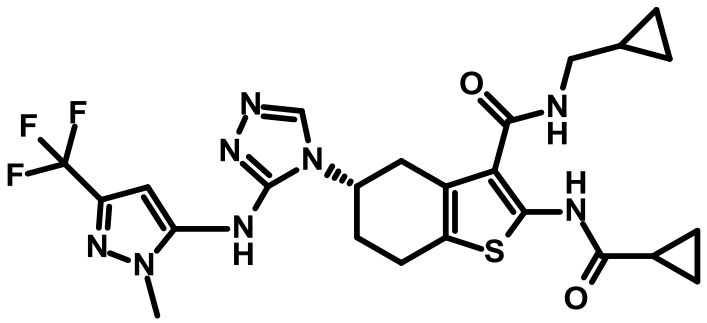


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-isopropil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 249* (282 mg, 0,548 mmol) en DMF (10 ml) bajo nitrógeno se añadieron hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (110 mg, 1,64 mmol) y cloruro mercúrico [7487-94-7] (446 mg, 1,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 15 min antes de la adición de trietilamina (0,23 ml, 1,64 mmol) y la mezcla se agitó a 60 ˚C durante 16 h. La mezcla se enfrió a r.t. y se diluyó con MeCN (10 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeCN (15 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para producir el producto bruto como una goma amarilla que se disolvió en DCM (50 ml), se lavó con agua (30 ml) y las capas se separaron. La capa Aq se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se hicieron pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron *al vacío* para proporcionar una goma amarilla. Esto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 1% a 20% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título impuro como una goma amarilla pálida. Esto se purificó nuevamente por cromatografía en columna

flash en sílice (elución por gradiente con 5% a 25% de MeOH en EtOAc) para proporcionar un sólido blanco. Este sólido se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió QuadraSil® MTU (130 mg) y la suspensión se agitó a r.t. durante 2 h antes de filtrarse y se lavó con MeOH (2 x 10 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar una goma incolora. Esto también se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 5% a 25% de MeOH en EtOAc) las fracciones que contienen el producto se liofilizaron para proporcionar el *compuesto d*el *título* (98 mg, 0,188 mmol, 34%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 523,0, RT 1,80 minutos, pureza 100% (*Método 3*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 523,0, RT 1,75 minutos, pureza 100% (*Método 2*). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) (contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,7:0,3) δ 11,74 (s, 0,3H), 11,37 – 11,07 (m, 1H), 8,43 (s, 0,7H), 8,36 (s, 0,7H), 8,12 (s, 0,3H), 7,84 – 7,62 (m, 1H), 5,93 (s, 0,7H), 5,79 (s, 0,3H), 4,47 – 4,31 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,22 – 2,66 (m, 7H), 2,30 – 2,11 (m, 2H), 1,99 – 1,85 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 0,90 – 0,78 (m, 4H), 0,42 – 0,31 (m, 2H), 0,23 – 0,15 (m, 2H).

EJEMPLO 221

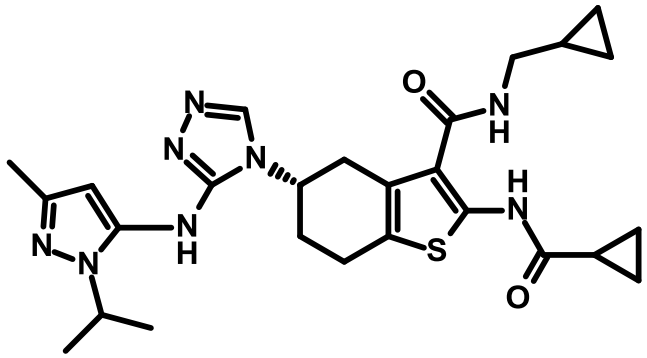


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 232* (1,040 g, 1,924 mmol) en DMF (13,5 ml) bajo nitrógeno se añadieron hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (347,1 mg, 5,779 mmol) y cloruro mercúrico [7487-94-7] (630,2 mg, 2,310 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 min antes de la adición de trietilamina (0,80 ml, 5,7 mmol) y la mezcla se agitó a 80 ˚C durante 21,5 h. La mezcla se enfrió a r.t. y se diluyó con MeCN (60 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeCN (30 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para producir el producto bruto como un aceite anaranjado que se disolvió en 5% de MeOH en DCM (100 ml), se lavó con agua (100 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 5% de MeOH en DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se hicieron pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron *al vacío* para proporcionar un aceite anaranjado. Este aceite se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 15% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título impuro como un aceite anaranjado (1,443 g). Este residuo se disolvió en MeOH (13,5 ml), se añadió QuadraSil® MTU (2,00 g) y la suspensión se agitó a 40 ˚C durante 4 h antes de filtrarse y se lavó con MeOH (2 x 10 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite anaranjado que también se purificó por SFC preparativa (Waters Prep 100, Columna – Viridis BEH 2-etilpiridina (2-EP), 5-15% de MeOH + 0,1% NH4OH en CO_2) y las fracciones que contienen el producto se liofilizaron para proporcionar el *compuesto d*el *título* (505,8 mg, 0,9220 mmol, 48%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 549,0, RT 2,101 minutos, pureza 99,7% (*Método 2*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 549,0, RT 2,020 minutos, pureza 99,7% (*Método 3*). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6)

(contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,8:0,2) δ 12,19 (s, 0,8H), 11,21 (s, 1H), 8,90 (s, 0,2H), 8,42 (s, 0,2H), 8,24 (s, 0,8H), 7,75 (s, 1H), 6,60 (s, 0,2H), 6,36 (s, 0,8H), 4,62 – 4,32 (m, 1H), 3,86 – 3,49 (m, 3H), 3,25 – 2,76 (m, 6H), 2,32 – 2,12 (m, 2H), 2,01 – 1,84 (m, 1H), 1,08 – 0,93 (m, 1H), 0,92 – 0,76 (m, 4H), 0,43 – 0,30 (m, 2H), 0,22 – 0,10 (m, 2H).

EJEMPLO 222

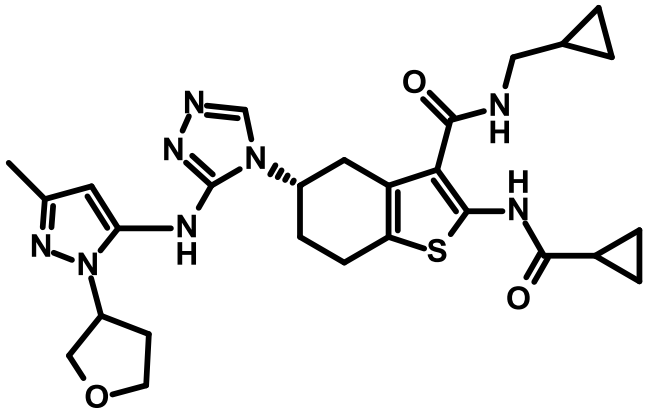


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-isopropil-5-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 234* (385,9 mg, 0,7498 mmol) en DMF (5,3 ml) bajo nitrógeno se añadieron hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (136,1 mg, 2,266 mmol) y cloruro mercúrico [7487-94-7] (615,2 mg, 2,255 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 min antes de la adición de trietilamina (0,31 ml, 2,2 mmol) y la mezcla se agitó a 80 ˚C durante 5 h y luego a 60 ˚C durante 17 h adicionales. La mezcla se enfrió a r.t. y se diluyó con MeCN (20 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeCN (25 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para producir el producto bruto como un aceite anaranjado que solidificó después del reposo, que se

disolvió en 5% de MeOH en DCM (50 ml), se lavó con agua (30 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 5% de MeOH en DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se hicieron pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron *al vacío* para proporcionar un aceite anaranjado. Este aceite se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 20% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título impuro como un cristal amarillo pálido (196,0 mg). El producto impuro se disolvió en una mezcla de MeOH (3 ml) y MeCN (1,0 ml), se añadió QuadraSil® MTU (200 mg) y la suspensión se agitó a 40 ˚C durante 2 h antes de filtrarse y se lavó con MeOH (2 x 5 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite amarillo pálido que también se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 20% de MeOH en EtOAc) y las fracciones que contienen el producto se concentraron luego el material se liofilizó para proporcionar el *compuesto d*el *título* (96,4 mg, 0,184 mmol, 25%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) [M+H]+ 523,0, RT 1,675 minutos, pureza 96,6% (Método *2*). LCMS (ES+) [M+H]+ 523,0, RT 1,742 minutos, pureza 96,1% (Método *3*). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) (contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,6:0,4) δ 11,71 (s, 0,4H), 11,23 (s, 0,6H), 11,20 (s, 0,4H), 8,33 (s, 0,6H), 8,27 (s, 0,6H), 8,10 (s, 0,4H), 7,74 (s, 1H), 5,84 (s, 0,6H), 5,69 (s, 0,4H), 4,71 – 4,62 (m, 0,4H), 4,48 – 4,30 (m, 1,6H), 3,24 – 3,05 (m, 3H), 3,04 – 2,90 (m, 1H), 2,87 – 2,78 (m, 2H), 2,27 – 2,14 (m, 2H), 2,11 (s, 1,8H), 2,07 (s, 1,2H), 1,99 – 1,87 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,6 Hz, 3,6H), 1,25 (d, J = 6,7 Hz, 1,2H), 1,22 (d, J = 6,6 Hz, 1,2H), 1,07 – 0,94 (m, 1H), 0,93 – 0,79 (m, 4H), 0,41 – 0,32 (m, 2H), 0,23 – 0,13 (m, 2H).

EJEMPLO 223

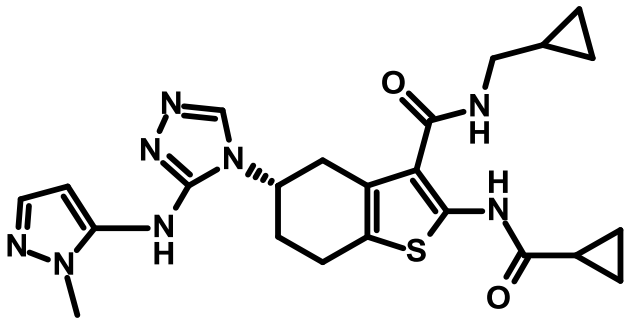


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-metil-2-tetrahidrofurano-3-il-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 236* (385,4 mg, 0,7102 mmol) en DMF (5,0 ml) bajo nitrógeno se añadieron hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (130,1 mg, 2,166 mmol) y cloruro mercúrico [7487-94-7] (595,1 mg, 2,181 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 min antes de la adición de trietilamina (0,30 ml, 2,1 mmol) y la mezcla se agitó a 80 ˚C durante 5 h y luego a 60 ˚C durante 18 h adicionales. La mezcla se enfrió a r.t. y se diluyó con MeCN (20 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeCN (25 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para producir el producto bruto como un aceite anaranjado que solidificó después del reposo que se disolvió en 5% de MeOH en DCM (50 ml), se lavó con agua (30 ml) y las capas se separaron. La capa Aq se extrajo con 5% de MeOH en DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se hicieron pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron *al vacío* para proporcionar un aceite anaranjado. Este aceite se purificó por cromatografía en

columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 20% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título impuro como un cristal amarillo pálido (190,6 mg). El producto impuro se disolvió en una mezcla de MeOH (3 ml) y MeCN (1,0 ml), se añadió QuadraSil® MTU (200 mg) y la suspensión se agitó a 40 ˚C durante 2 h antes de filtrarse y se lavó con MeOH (2 x 5 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo muy pálido que también se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 20% de MeOH en EtOAc) y las fracciones que contienen el producto se concentraron luego el material se liofilizó para proporcionar el *compuesto d*el *título* (104,0 mg, 0,1889 mmol, 27%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) [M+H]+ 551,0, RT 1,613 minutos, pureza 98,2% (Método *2*). LCMS (ES+) [M+H]+ 551,0, RT 1,646 minutos, pureza 96,6% (Método *3*). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) (contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,5:0,5) δ 11,79 (s, 0,5H), 11,24 (s, 0,5H), 11,20 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 8,40 (s, 0,5H), 8,35 (s, 0,5H), 8,13 (d, J = 2,0 Hz, 0,5H), 7,80 – 7,67 (m, 1H), 5,91 (d, J = 1,5 Hz, 0,5H), 5,74 (s, 0,5H), 5,16 – 5,02 (m, 0,5H), 4,94 – 4,82 (m, 0,5H), 4,49 – 4,33 (m, 1H), 4,04 – 3,83 (m, 2H), 3,81 – 3,61 (m, 2H), 3,23 – 3,05 (m, 3H), 3,04 – 2,77 (m, 3H), 2,33 – 2,13 (m, 4H), 2,12 (s, 1,5H), 2,08 (s, 1,5H), 2,00 – 1,85 (m, 1H), 1,07 – 0,95 (m, 1H), 0,93 – 0,76 (m, 4H), 0,43 – 0,31 (m, 2H), 0,26 – 0,14 (m, 2H).

EJEMPLO 224

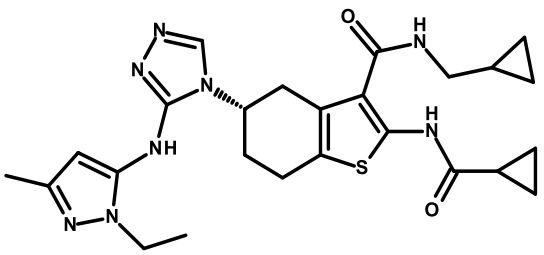


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 238* (1,3368 g, 2,829 mmol) en DMF (20 ml) bajo nitrógeno se añadieron hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (550,4 mg, 9,164 mmol) y cloruro mercúrico [7487-94-7] (1,201 g, 4,402 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 20 min antes de la adición de trietilamina (1,2 ml, 8,6 mmol) y la mezcla se agitó a 80 ˚C durante 4 h. La mezcla se enfrió a r.t. y se diluyó con MeCN (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeCN (40 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para producir el producto bruto como un aceite gris. Este aceite gris se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (cargado seco, elución por gradiente con 0% a 20% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título impuro como un aceite amarillo pálido (1,8369 g). Este aceite se disolvió en 5% de MeOH en DCM (150 ml), se lavó con agua (125 ml) y las capas se separaron. La capa Aq se extrajo con 5% de MeOH en DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se hicieron pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron *al vacío* para proporcionar un aceite amarillo pálido (1,0345 g) que solidificó después del reposo. El producto impuro se disolvió en MeOH (20 ml), se añadió

QuadraSil® MTU (2,0 g) y la suspensión se agitó a 40 ˚C durante 3,5 h antes de filtrarse y se lavó con MeOH (2 x 10 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite incoloro que también se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 20% de MeOH en EtOAc) y las fracciones que contienen el producto se concentraron luego el material se liofilizó para proporcionar el *compuesto d*el *título* (801,0 mg, 1,667 mmol, 59%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) [M+H]+ 481,0, RT 1,473 minutos, pureza 99% (Método *2*). LCMS (ES+) [M+H]+ 481,0, RT 1,495 minutos, pureza 99% (Método *3*). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) (contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,6:0,4) δ 11,83 (s, 0,4H), 11,25 (s, 0,6H), 11,21 (s, 0,4H), 8,51 (s, 0,6H), 8,36 (s, 0,6H), 8,15 (s, 0,4H), 7,83 – 7,63 (m, 1H), 7,30 (d, J = 1,9 Hz, 0,6H), 7,19 (d, J = 2,0 Hz, 0,4H), 6,11 (d, J = 1,9 Hz, 0,6H), 5,91 (d, J = 2,0 Hz, 0,4H), 4,53 – 4,34 (m, 1H), 3,65 (s, 1,8H), 3,57 (s, 1,2H), 3,25 – 2,77 (m, 6H), 2,27 – 2,11 (m, 2H), 1,99 – 1,88 (m, 1H), 1,08 – 0,94 (m, 1H), 0,92 – 0,78 (m, 4H), 0,43 – 0,31 (m, 2H), 0,25 – 0,10 (m, 2H).

EJEMPLO 225

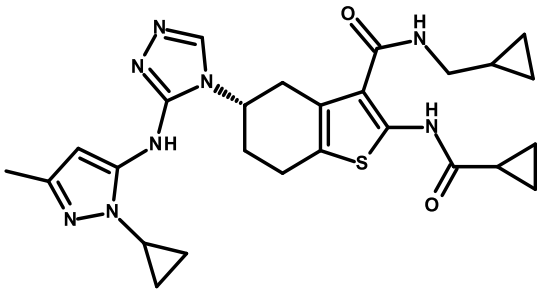


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-etil-5-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 251* (303 mg, 0,605 mmol) en DMF (10 ml) bajo nitrógeno se añadieron hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (121 mg, 1,82 mmol) y cloruro mercúrico [7487-94-7] (493 mg, 1,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 15 min antes de la adición de trietilamina (0,25 ml, 1,82 mmol) y la mezcla se agitó a 60 ˚C durante 4 h. La mezcla se enfrió a r.t. y se diluyó con MeCN (10 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeCN (15 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para producir el producto bruto como una goma amarilla que se disolvió en DCM (50 ml), se lavó con agua (30 ml) y las capas se separaron. La capa Aq se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se hicieron pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron *al vacío* para proporcionar una goma amarilla. Esto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 1% a 20% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título impuro como una goma amarillo pálido. Esto se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió QuadraSil® MTU (130 mg) y la suspensión se agitó a 50 ˚C durante 2 h antes de filtrarse y se lavó con MeOH (2 x 10 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar una goma incolora. Esto también se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 5% a 25% de MeOH en EtOAc) las fracciones que contienen el producto se liofilizaron para proporcionar el *compuesto d*el *título* (83 mg, 0,163 mmol, 27%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 509,0, RT 1,63 minutos, pureza 100% (*Método 3*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 509,0, RT 1,60 minutos, pureza 100% (*Método 2*). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) (contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,6:0,4) δ 11,73 (s, 0,4H), 11,36 –

11,08 (m, 1H), 8,43 – 8,25 (m, 1,2H), 8,11 (s, 0,4H), 7,86 – 7,62 (m, 1H), 5,87 (s, 0,6H), 5,70 (s, 0,4H), 4,51 – 4,23 (m, 1H), 3,90 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,24 – 2,76 (m, 5,6H), 2,32 – 2,14 (m, 2H), 2,10 (s, 2H), 2,06 (s, 1H), 2,00 – 1,87 (m, 1H), 1,29 – 1,13 (m, 3H), 1,07 – 0,94 (m, 0,3H), 0,93 – 0,79 (m, 4H), 0,42 – 0,30 (m, 2H), 0,24 – 0,15 (m, 2H).

EJEMPLO 226

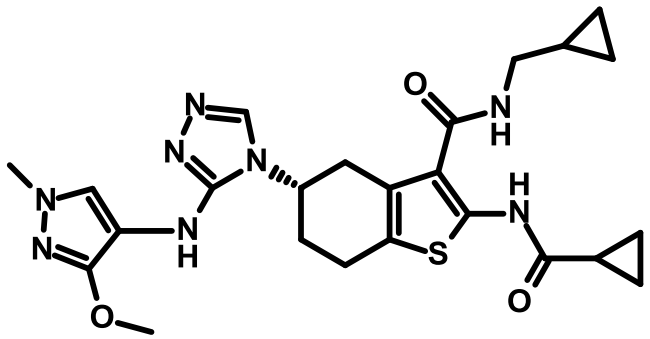


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-ciclopropil-5-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 253* (292 mg, 0,570 mmol) en DMF (10 ml) bajo nitrógeno se añadieron hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (114 mg, 1,71 mmol) y cloruro mercúrico [7487-94-7] (464 mg, 1,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 15 min antes de la adición de trietilamina (0,24 ml, 1,71 mmol) y la mezcla se agitó a 60 ˚C durante 4 h. La mezcla se enfrió a r.t. y se diluyó con MeCN (10 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeCN (15 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para producir el producto bruto como una goma amarilla que se disolvió en DCM (50 ml), se lavó con agua (30 ml) y las capas se separaron. La capa Aq se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

con salmuera (30 ml) y se hicieron pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron *al vacío* para proporcionar una goma amarilla. Esto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 1% a 20% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título impuro como una goma amarilla pálida. Esto se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió QuadraSil® MTU (130 mg) y la suspensión se agitó a 50 ˚C durante 2 h antes de filtrarse y se lavó con MeOH (2 x 10 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar una goma. Esto también se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 5% a 25% de MeOH en EtOAc) las fracciones que contienen el producto se liofilizaron para proporcionar el *compuesto d*el *título* (46 mg, 0,088 mmol, 16%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 521,0, RT 1,65 minutos, pureza 100% (*Método 3*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 521,0, RT 1,61 minutos, pureza 100% (*Método 2*). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) (contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,7:0,3) δ 11,75 (s, 0,3H), 11,34 – 11,04 (m, 1H), 8,45 (s, 0,7H), 8,35 (s, 0,7H), 8,13 (s, 0,3H), 7,84 – 7,62 (m, 1H), 5,89 (s, 0,7H), 5,69 (s, 0,3H), 4,60 – 4,29 (m, 1H), 3,25 – 2,76 (m, 6H), 2,30 – 2,15 (m, 2H), 2,06 (s, 2H), 2,03 (s, 1H), 1,99 – 1,83 (m, 1H), 1,07 – 0,69 (m, 8H), 0,42 – 0,33 (m, 2H), 0,25 – 0,15 (m, 2H).

EJEMPLO 227

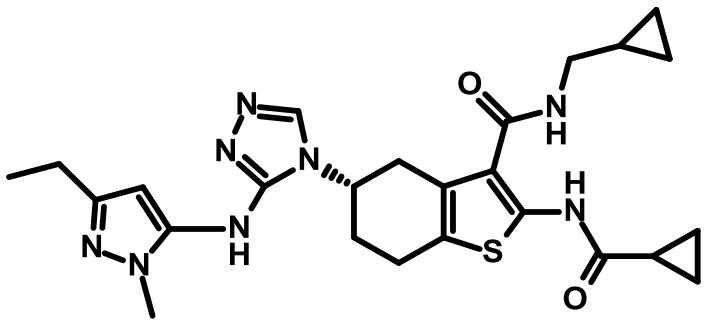


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3-metoxi-1-metil-pirazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 240*(376,0 mg, 0,7481 mmol) en DMF (5,2 ml) bajo nitrógeno se añadieron hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (134,0 mg, 2,231 mmol) y cloruro mercúrico [7487-94-7] (640,5 mg, 2,347 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 min antes de la adición de trietilamina (0,31 ml, 2,2 mmol) y la mezcla se agitó a 80 ˚C durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a r.t. y se diluyó con MeCN (20 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeCN (25 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para producir el producto bruto como un aceite amarillo que solidificó después del reposo que se disolvió en 5% de MeOH en DCM (50 ml), se lavó con agua (30 ml) y las capas se separaron. La capa Aq se extrajo con 5% de MeOH en DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se hicieron pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron *al vacío* para proporcionar un aceite amarillo. Este aceite se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 20% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título impuro como un aceite incoloro (59,5 mg). El producto impuro se disolvió en MeOH

(4 ml), QuadraSil® MTU (250 mg) se añadió y la suspensión se agitó a 40 ˚C durante 0,5 h antes de filtrarse y se lavó con MeOH (2 x 5 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite incoloro que también se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 20% de MeOH en EtOAc) y las fracciones que contienen el producto se concentraron luego el material se liofilizó para proporcionar el *compuesto d*el *título* (27,7 mg, 0,0542 mmol, 7%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) [M+H]+ 511,0, RT 1,404 minutos, pureza 100% (Método *2*). LCMS (ES+) [M+H]+ 511,0, RT 1,541 minutos, pureza 100% (Método *3*). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,23 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,56 – 4,40 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,21 – 3,02 (m, 3H), 2,98 – 2,74 (m, 3H), 2,27 – 2,03 (m, 2H), 2,03 – 1,82 (m, 1H), 1,08 – 0,94 (m, 1H), 0,93 – 0,77 (m, 4H), 0,46 – 0,29 (m, 2H), 0,26 – 0,11 (m, 2H).

EJEMPLO 228



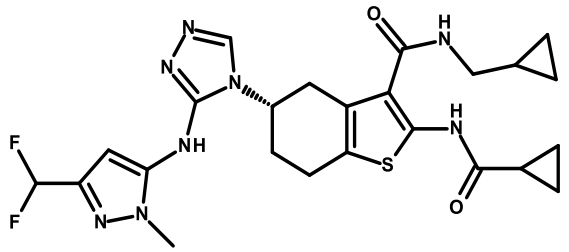
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-etil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 243* (327,6 mg, 0,6543 mmol) en DMF (4,6 ml) bajo nitrógeno se añadieron hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (140,1 mg, 2,333

mmol) y cloruro mercúrico [7487-94-7] (562,3 mg, 2,061 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 min antes de la adición de trietilamina (0,27 ml, 1,9 mmol) y la mezcla se agitó a 80 ˚C durante 4 h. La mezcla se enfrió a r.t. y se diluyó con MeCN (20 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeCN (25 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para producir el producto bruto un aceite amarillo que se disolvió en 5% de MeOH en DCM (50 ml), se lavó con agua (30 ml) y las capas se separaron. La capa Aq se extrajo con 5% de MeOH en DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se hicieron pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron *al vacío* para proporcionar un aceite amarillo. Este aceite se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 20% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título impuro como un aceite gris (229,8 mg). El producto impuro se disolvió en MeOH (4 ml), QuadraSil® MTU (500 mg) se añadió y la suspensión se agitó a 40 ˚C durante 0,5 h antes de filtrarse y se lavó con MeOH (2 x 5 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite gris que también se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 20% de MeOH en EtOAc) y las fracciones que contienen el producto se concentraron luego el material se liofilizó para proporcionar el *compuesto d*el *título* (157,3 mg, 0,3093 mmol, 47%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) [M+H]+ 509,0, RT 1,644 minutos, pureza 99% (Método *2*). LCMS (ES+) [M+H]+ 509,0, RT 1,680 minutos, pureza 99% (Método *3*). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) (contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,7:0,3) δ 11,75 (s, 0,3H), 11,25 (s, 0,7H), 11,20 (s, 0,3H), 8,44 (s, 0,7H), 8,35 (s, 0,7H), 8,12 (s, 0,3H), 7,81 – 7,65 (m, 1H),

5,93 (s, 0,7H), 5,76 (s, 0,3H), 4,53 – 4,33 (m, 1H), 3,57 (s, 2,1H), 3,50 (s, 0,9H), 3,32 (s, 3H), 3,24 – 2,75 (m, 6H), 2,48 – 2,37 (m, 2H), 2,31 – 2,10 (m, 2H), 1,98 – 1,85 (m, 1H), 1,20 – 1,08 (m, 3H), 1,07 – 0,93 (m, 1H), 0,93 – 0,77 (m, 4H), 0,43 – 0,31 (m, 2H), 0,23 – 0,14 (m, 2H).

EJEMPLO 229

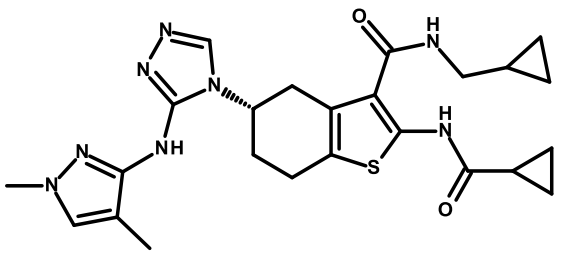


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 255* (1,08 g, 2,07 mmol) en DCM (15 ml) a 0 ˚C bajo nitrógeno se añadieron trietilamina (0,865 ml, 6,19 mmol) y cloruro de metansulfonilo [124-63-0] (0,17 ml, 2,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ˚C durante 1 h luego se transfirió a un embudo de separación. Se diluyó con DCM (80 ml), se lavó con solución de NH4Cl saturado (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentró *al vacío* para proporcionar una goma amarilla. Esto se disolvió en DMF (10 ml) bajo nitrógeno y se añadió hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (372 mg, 6,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 30 min. Se añadió carbonato de sodio (481 mg, 4,54 mmol) y la mezcla se agitó a 45 ˚C bajo nitrógeno durante 16 h luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió carbonato de sodio (240 mg, 2,27 mmol)

como una solución en agua (2 ml) y la mezcla se agitó a 55 °C bajo nitrógeno durante 5 h. La mezcla se enfrió a r.t. y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en 5% de MeOH/DCM (100 ml), se lavó con agua (50 ml) y las capas se separaron. La capa Aq se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se hicieron pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron *al vacío* para proporcionar una goma marrón. Esto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 1% a 10% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título impuro como un sólido blancuzco. Esto también se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 60% a 100% de EtOAc en isohexano) las fracciones que contienen el producto se liofilizaron para proporcionar el *compuesto d*el *título* (613 mg, 1,16 mmol, 56%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 531,0, RT 1,92 minutos, pureza 99% (*Método 3*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 531,0, RT 1,86 minutos, pureza 99% (*Método 2*). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) (contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,6:0,4) δ 12,08 (s, 0,6H), 11,32 – 11,12 (m, 1H), 8,75 (s, 0,4H), 8,41 (s, 0,4H), 8,20 (s, 0,6H), 7,84 – 7,65 (m, 1H), 7,07 – 6,50 (m, 1H), 6,41 (s, 0,4H), 6,20 (s, 0,6H), 4,47 (dt, J = 9,9, 5,0 Hz, 0,6H), 3,71 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,24 – 2,75 (m, 4H), 2,33 – 2,12 (m, 3H), 2,02 – 1,86 (m, 1H), 1,08 – 0,94 (m, 1H), 0,92 – 0,78 (m, 5H), 0,35 (dq, J = 7,7, 3,5, 2,7 Hz, 2H), 0,24 – 0,11 (m, 2H).

EJEMPLO 230

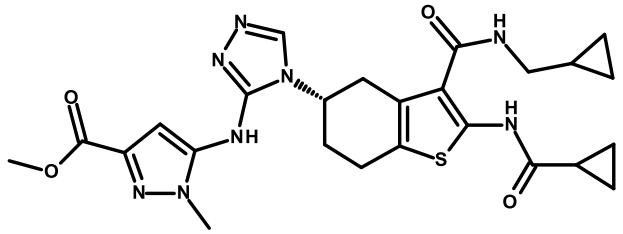


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(1,4-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 257* (288 mg, 0,592 mmol) en DMF (10 ml) bajo nitrógeno se añadieron hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (119 mg, 1,78 mmol) y cloruro mercúrico [7487-94-7] (241 mg, 0,888 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 15 min antes de la adición de trietilamina (0,25 ml, 1,78 mmol) y la mezcla se agitó a 60 ˚C durante 16 h. La mezcla se enfrió a r.t. y se diluyó con MeCN (10 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeCN (15 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para producir el producto bruto como una goma amarilla que se disolvió en DCM (50 ml), se lavó con agua (30 ml) y las capas se separaron. La capa Aq se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se hicieron pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron *al vacío* para proporcionar una goma amarilla. Esto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 2% a 20% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título impuro como un sólido blanco. Esto se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió QuadraSil® MTU (130 mg) y la suspensión se agitó a 40 ˚C durante 1 h antes de filtrarse y se lavó con MeOH (2 x 10 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar una goma. Esto también

se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 4% a 20% de MeOH en EtOAc) las fracciones que contienen el producto se liofilizaron para proporcionar el *compuesto d*el *título* (46 mg, 0,093 mmol, 16%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 495,0, RT 1,63 minutos, pureza 100% (*Método 3*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 495,0, RT 1,52 minutos, pureza 100% (*Método 2*). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 11,17 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,38 – 4,20 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,21 – 2,70 (m, 6H), 2,22 – 2,10 (m, 2H), 2,00 – 1,85 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,08 – 0,96 (m, 1H), 0,90 – 0,80 (m, 4H), 0,43 – 0,34 (m, 2H), 0,26 – 0,15 (m, 2H).

EJEMPLO 231

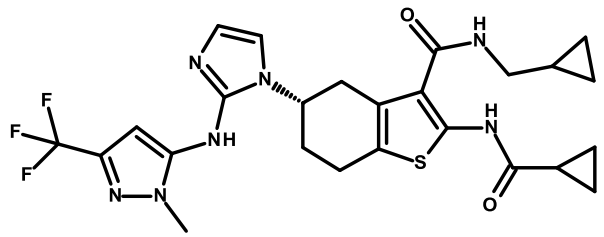


5-[[4-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]-1,2,4-triazol-3-il]amino]-1-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo

A una solución agitada del *intermediario 261* (261 mg, 0,492 mmol) en DMF (10 ml) bajo nitrógeno se añadieron hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (98 mg, 1,48 mmol) y cloruro mercúrico [7487-94-7] (200 mg, 0,738 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 15 min antes de la adición de trietilamina (0,21 ml, 1,48 mmol) y la mezcla se agitó a

80 ˚C durante 16 h. La mezcla se enfrió a r.t. y se diluyó con MeCN (10 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeCN (15 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para producir el producto bruto como una goma amarilla que se disolvió en DCM (50 ml), se lavó con agua (30 ml) y las capas se separaron. La capa Aq se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se hicieron pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron *al vacío* para proporcionar una goma amarilla. Esto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 2% a 20% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título impuro como una goma amarilla. Esto se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió QuadraSil® MTU (130 mg) y la suspensión se agitó a 40 ˚C durante 1 h antes de filtrarse y se lavó con MeOH (2 x 10 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar una goma. Esto también se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 4% a 20% de MeOH en EtOAc) las fracciones que contienen el producto se liofilizaron para proporcionar el *compuesto d*el *título* (134 mg, 0,248 mmol, 50%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 539,0, RT 1,63 minutos, pureza 100% (*Método 3*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 539,0, RT 1,71 minutos, pureza 100% (*Método 2*). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) (contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,7:0,3) δ 12,14 (s, 0,7H), 11,38 – 11,09 (m, 1H), 8,78 (s, 0,3H), 8,41 (s, 0,3H), 8,20 (s, 0,7H), 7,85 – 7,64 (m, 1H), 6,67 (s, 0,3H), 6,48 (s, 0,7H), 4,60 – 4,30 (m, 1H), 3,83 – 3,73 (m, 3,9H), 3,66 (s, 2,1H), 3,24 – 2,77 (m, 6H), 2,32 – 2,12 (m, 2H), 2,00 – 1,86 (m, 1H), 1,08 – 0,94 (m, 1H), 0,93 – 0,79 (m, 4H), 0,42 – 0,30 (m, 2H), 0,23 – 0,14 (m, 2H).

EJEMPLO 232

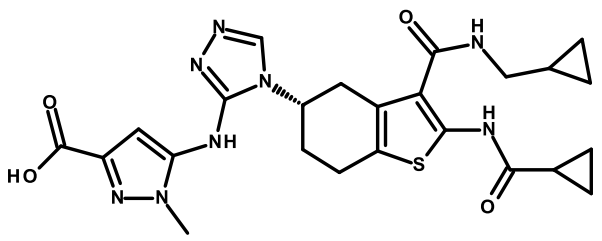


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[2-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]imidazol-1-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermediario 263* (148 mg, 0,274 mmol) en DMF (10 ml) bajo nitrógeno se añadieron aminoacetaldehído dietil acetal [645-36-3] (109 mg, 0,821 mmol) y cloruro mercúrico [7487-94-7] (112 mg, 0,411 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 15 min antes de la adición de trietilamina (0,11 ml, 0,821 mmol) y la mezcla se agitó a 90 ˚C durante 16 h. Se añadió monohidrato de ácido *p*-toluensulfónico (319 mg, 1,64 mmol) y la mezcla se agitó a 90 ˚C durante 7 h. Se añadió una cantidad adicional de monohidrato de ácido *p*-toluensulfónico (160 mg, 0,820 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 90 ˚C durante 16 h adicionales. La mezcla se enfrió a r.t. y se diluyó con MeCN (10 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeCN (15 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para producir el producto bruto como una goma amarilla que se disolvió en DCM (50 ml), se lavó con agua (30 ml) y las capas se separaron. La capa Aq se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se hicieron pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron *al vacío*

para proporcionar una goma amarilla. Esto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 2% a 20% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título impuro como una goma amarilla. Esto se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió QuadraSil® MTU (130 mg) y la suspensión se agitó a 40 °C durante 1 h antes de filtrarse y se lavó con MeOH (2 x 10 ml). El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar una goma. Esto también se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 4% a 20% de MeOH en EtOAc) las fracciones que contienen el producto se liofilizaron para proporcionar el *compuesto d*el *título* (22 mg, 0,040 mmol, 15%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 548,0, RT 2,25 minutos, pureza 100% (*Método 3*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 548,0, RT 1,84 minutos, pureza 100% (*Método 2*). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6)) (contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,7:0,3) δ 11,25 – 11,10 (m, 1H), 10,37 (s, 0,7H), 8,52 (s, 0,3H), 7,83 – 7,67 (m, 1H), 7,05 (s, 0,3H), 6,83 (s, 0,7H), 6,75 – 6,60 (m, 1H), 6,39 (s, 0,3H), 6,19 (s, 0,7H), 4,71 – 4,37 (m, 1H), 3,71 (s, 0,9H), 3,60 (s, 2,1H), 3,22 – 2,76 (m, 6H), 2,24 – 2,03 (m, 2H), 1,99 – 1,87 (m, 1H), 1,08 – 0,92 (m, 1H), 0,92 – 0,81 (m, 4H), 0,43 – 0,30 (m, 2H), 0,24 – 0,13 (m, 2H).

EJEMPLO 233

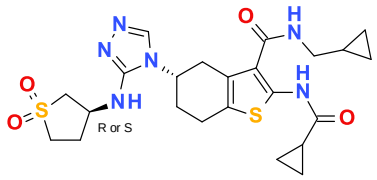


Ácido 5-[[4-[(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]-1,2,4-triazol-3-il]amino]-1-metil-pirazol-3-carboxílico

A una solución agitada de *ejemplo 231* (88 mg, 0,163 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio [1310-66-3] (21 mg, 0,490 mmol) en agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 h y luego se concentró *al vacío.* El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y agua (50 ml) y las capas se separaron. La capa Aq se lavó con DCM (2 x 15 ml). La capa Aq se acidificó a pH 1 mediante la adición de HCl (ac) 0,5 M y luego se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se hicieron pasar a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron *al vacío* para proporcionar un sólido blanco. Esto se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 5% a 25% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título impuro como un sólido blanco. Este sólido también se purificó por cromatografía de fase inversa en sílice C18 (5% a 100% MeCN (p/NH3 0,1%) en agua (p/NH3 0,1%)) y las fracciones que contienen el producto se liofilizaron para proporcionar el *compuesto d*el *título* (20 mg, 0,038 mmol, 23%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 525,0, RT 1,18 minutos, pureza 100% (*Método 3*). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 525,0, RT 1,50 minutos, pureza 100% (*Método 2*). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) (contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,7:0,3) δ 12,25 (brs, 1H), 12,09 (s, 0,7H), 11,23 (s, 1H), 8,72 (s, 0,3H), 8,40 (s, 0,3H), 8,19 (s, 0,7H), 7,90 – 7,57 (m, 1H), 6,58 (s, 0,3H), 6,42 (s, 0,7H), 4,62 – 4,25 (m,

1H), 3,74 (s, 0,9H), 3,65 (s, 2,1H), 3,25 – 2,77 (m, 6H), 2,31 – 2,11 (m, 2H), 1,99 – 1,86 (m, 1H), 1,10 – 0,94 (m, 1H), 0,93 – 0,80 (m, 4H), 0,42 – 0,31 (m, 2H), 0,25 – 0,13 (m, 2H).

Ejemplo 234

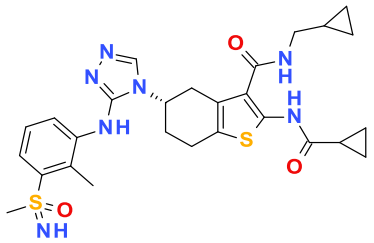


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3S*)-1,1-dioxotiolan-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [*o R]

El Intermediario 267 (140 mg, 0,27 mmol) se purificó por medio de cromatografía quiral (Etanol con columna Cellulose-4 25 cm a 6 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 15% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,28 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,45 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,47 – 4,37 (m, 1H), 4,27 – 4,19 (m, 1H), 3,54 (dd, J = 13,4, 7,5 Hz, 1H), 3,35 – 3,29 (m, 1H), 3,21 – 3,13 (m, 2H), 3,12 – 2,99 (m, 3H), 2,91 – 2,86 (m, 1H), 2,86 – 2,79 (m, 2H), 2,48 – 2,44 (m, 1H), 2,28 – 2,07 (m, 3H), 1,95 – 1,87 (m, 1H), 1,07 – 0,96 (m, 1H), 0,90 – 0,78 (m, 4H), 0,43 – 0,32 (m, 2H), 0,24 – 0,14 (m, 2H). LCMS $(M+H)^+$ 519, RT 2,53 (Método 10). LC quiral **RT = 36,89 min

** El análisis quiral se llevó a cabo usando una columna Cellulose-4 (4,6 x 250 mm 5 µm), caudal de flujo 0,2 ml/min eluyendo con etanol, usando un tiempo de corrida de 60 min en un Waters 2795.

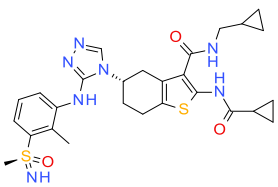
Ejemplo 235

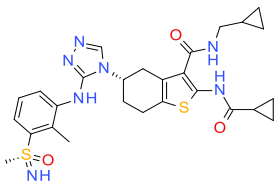


(5S)-2-ciclopropanoamido-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-({3-[imino(metil)oxo-lambda6-sulfanil]-2-metilfenil}amino)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general 8, usando el intermediario 271 (195 mg, 0,35 mmol). El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (KP-NH), eluyendo con un gradiente de 0 - 8% metanol en DCM para proporcionar un sólido amarillo pálido (95 mg). El sólido se disolvió en DMSO:MeCN (1:1, 2 ml) y se purificó por medio de HPLC (Método 4) para proporcionar el compuesto del título (43,5 mg, 22% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,19 (s, 1H), 8,49 – 8,43 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 – 7,69 (m, 1H), 7,69 – 7,64 (m, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 2H), 4,49 – 4,41 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,18 – 2,99 (m, 7H), 2,85 – 2,78 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,27 – 2,14 (m, 2H), 1,95 – 1,89 (m, 1H), 1,02 – 0,94 (m, 1H), 0,88 – 0,81 (m, 4H), 0,38 – 0,33 (m, 2H), 0,21 – 0,15 (m, 2H). LCMS $(M+H)^+$ 568, RT 1,98 (Método 10).

Ejemplos 236 & 237

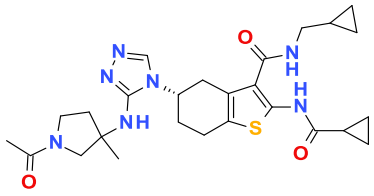




(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[2-metil-3-[(S)-metilsulfonimidoil]anilino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[2-metil-3-[(R)-metilsulfonimidoil]anilino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Ejemplo 235 (39 mg, 0,07 mmol) se purificó por medio de cromatografía quiral, para proporcionar los compuestos del título ejemplos:
Pico 1 (3,5 mg). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,18 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,35 – 7,23 (m, 2H), 4,49 – 4,37 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,19 – 2,98 (m, 7H), 2,85 – 2,78 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,28 – 2,15 (m, 2H), 1,96 – 1,88 (m, 1H), 1,03 – 0,93 (m, 1H), 0,89 – 0,80 (m, 4H), 0,40 – 0,32 (m, 2H), 0,23 – 0,15 (m, 2H). LCMS $(M+H)^+$ 568, RT 2,01 (Método 10). SFC quiral* RT = 28,28 min.
Pico 2 (4,5 mg). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,19 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 2H), 4,49 – 4,41 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,19 – 2,98 (m, 7H), 2,86 – 2,78 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,29 – 2,13 (m, 2H), 1,96 – 1,88 (m, 1H), 1,03 – 0,94 (m, 1H), 0,89 – 0,82 (m, 4H), 0,39 – 0,32 (m, 2H), 0,20 – 0,16 (m, 2H). LCMS $(M+H)^+$ 568, RT 2,01 (Método 10). SFC quiral* RT = 33,04 min.
* El análisis quiral se llevó a cabo usando una columna Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm, 5 µm, caudal de flujo 4 ml/min eluyendo con 25% Etanol + 0,2% DEA (dietilamina): 75% CO2, usando un tiempo de corrida de 50 min en un WatersThar Resolution-3100.

Ejemplo 238

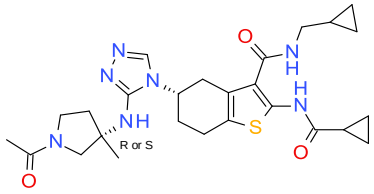


(5S)-5-{3-[(1-acetil-3-metilpirrolidin-3-il)amino]-4H-1,2,4-triazol-4-il}-2-ciclopropanoamido-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del Intermediario 274 (37 mg, 0,07 mmol) en DCM (1 ml) se añadió cloruro de acetilo (6 µL, 0,08 mmol) y DIPEA (26 µL, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se volvió a tratar DIPEA (26 µL, 0,15 mmol) y cloruro de acetilo (6 µL, 0,08 mmol) antes de dejar reposar como una solución durante la noche. La solución se purificó por medio de cromatografía en columna, usando un gradiente de 0 – 15% metanol en DCM. El producto se eluyó usando 0 - 15% metanol en DCM para proporcionar un polvo blancuzco. El polvo se disolvió en DCM (3 ml) y se añadió HCl 0,5 M (1 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 3 ml) y 1:1 IPA:$CHCl_3$ (3 x 3 ml). La capa acuosa luego se ajustó a pH 7 usando solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (3 x 3 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de fase inversa, usando un gradiente de 10 – 30% de acetonitrilo en agua (+ ácido fórmico 0,1%) para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 49% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,25 – 11,18 (m, 1H), 8,17 – 8,11 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,92 – 5,83 (m, 1H),

4,34 – 4,25 (m, 1H), 3,97 – 3,77 (m, 1H), 3,53 – 3,44 (m, 2H), 3,39 – 3,37 (m, 1H), 3,27 – 3,22 (m, 1H), 3,22 – 3,14 (m, 1H), 3,10 – 2,98 (m, 2H), 2,89 – 2,77 (m, 3H), 2,21 – 2,05 (m, 2H), 1,96 – 1,79 (m, 5H), 1,48 – 1,43 (m, 3H), 1,05 – 0,95 (m, 1H), 0,89 – 0,81 (m, 4H), 0,41 – 0,32 (m, 2H), 0,23 – 0,14 (m, 2H). LCMS $(M+H)^+$ 526, RT 1,97 & 2,01 (dos diastereómeros), (Método 10).

Ejemplo 239



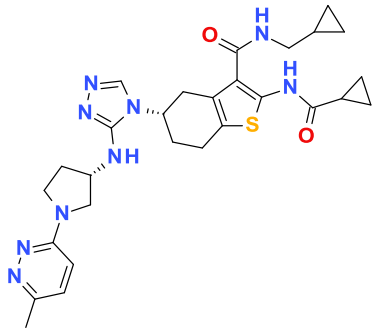
(5S)-5-[3-[[(3S*)-1-acetil-3-metil-pirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o R]

El Ejemplo 238 (15 mg, 0,03 mmol) se separó por medio de SFC (90:10 CO_2: Etanol + 0,2% DEA usando una columna Chiralcel OJ-H 25 cm a 15 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (4,7 mg, 31%). δ_H (500 MHz, d-Cloroformo) 11,94 – 11,78 (m, 1H), 7,88 – 7,79 (m, 1H), 6,29 – 5,81 (m, 1H), 4,53 – 4,38 (m, 1H), 4,32 – 4,18 (m, 1H), 4,13 – 3,62 (m, 1H), 3,57 – 3,13 (m, 6H), 2,91 – 2,73 (m, 3H), 2,44 – 1,84 (m, 6H), 1,75 – 1,54 (m, 4H), 1,12 – 1,00 (m, 3H), 0,95 – 0,87 (m, 3H), 0,56 – 0,47 (m, 2H), 0,28 – 0,20 (m, 2H). LCMS $(M+H)^+$ 526, RT 1,89 (Método 10). SFC quiral** RT = 11,77 min.

** El análisis quiral se llevó a cabo usando una columna Cellulose-3 (4,6 x 250 mm 5 µm), caudal de flujo 4 ml/min eluyendo con 70:30 CO_2:Etanol + DEA 0,2%, usando un tiempo

de corrida de 20 min en un WatersThar Resolution-3100.

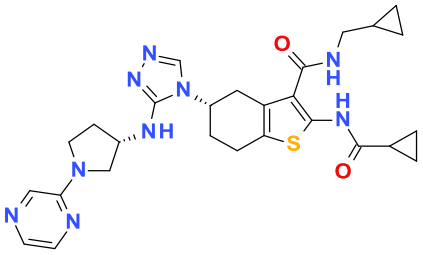
Ejemplo 240



(5S)-2-ciclopropanoamido-N-(ciclopropilmetil)-5-(3-{[(3S)-1-(6-metilpiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino}-4H-1,2,4-triazol-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

Intermediario 278 (25 mg, 0,05 mmol), carbonato de ceso (34 mg, 0,11 mmol) y 3-fluoro-6-metil-piridazina (7 mg, 0,06 mmol) se suspendieron en DMSO (0,5 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas, luego se diluyó con metanol (0,5 ml) y se purificó por HPLC (Método 2) para proporcionar un sólido marrón (4 mg). El sólido luego se purificó por medio de HPLC, usando un gradiente de 5-95% de acetonitrilo en agua con 0,1% ácido fórmico para proporcionar el compuesto del título (2,9 mg, 10% de rendimiento). δ_H (500 MHz, MeOD-d_4) 8,31 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,31 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,49 – 4,43 (m, 1H), 4,43 – 4,35 (m, 1H), 3,89 (dd, J = 10,9, 6,0 Hz, 1H), 3,72 – 3,65 (m, 1H), 3,65 – 3,59 (m, 1H), 3,55 (dd, J = 10,9, 4,1 Hz, 1H), 3,25 – 3,15 (m, 2H), 3,14 – 3,09 (m, 1H), 3,00 – 2,84 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,45 – 2,38 (m, 1H), 2,31 – 2,24 (m, 2H), 2,24 – 2,18 (m, 1H), 1,83 – 1,76 (m, 1H), 1,06 – 0,96 (m, 3H), 0,96 – 0,91 (m, 2H), 0,45 – 0,39 (m, 2H), 0,22 – 0,17 (m, 2H). LCMS $(M+H)^+$ 562, RT 1,45 (Método 10).

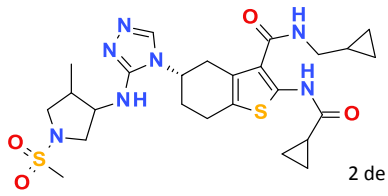
Ejemplo 241



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3S)-1-pirazin-2-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del Intermediario 278 (92% de pureza, 45 mg, 0,088 mmol) y carbonato de ceso (58 mg, 0,18 mmol) en DMSO (1 ml) se añadió 2-fluoropirazina (10 mg, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas, luego se purificó por HPLC (Método 4) para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 38% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,21 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 2,7, 1,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,24 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,39 – 4,31 (m, 1H), 4,30 – 4,22 (m, 1H), 3,78 (dd, J = 11,0, 6,2 Hz, 1H), 3,61 – 3,49 (m, 2H), 3,45 (dd, J = 11,0, 4,0 Hz, 1H), 3,16 – 3,09 (m, 1H), 3,07 – 3,00 (m, 2H), 2,87 – 2,77 (m, 3H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 2,22 – 2,07 (m, 3H), 1,95 – 1,86 (m, 1H), 0,98 – 0,91 (m, 1H), 0,88 – 0,80 (m, 4H), 0,34 – 0,28 (m, 2H), 0,18 – 0,12 (m, 2H). LCMS: $(M+H)^+$ 548, RT 1,89 (Método 10).

Ejemplos 242 y 243



2 de 4 isómeros obtenidos

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(4-metil-1-metilsulfonil-pirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

*Se desconoce la estereoquímica absoluta del grupo (4-metil-1-metilsulfonil-pirrolidin-3-il)amino en los isómeros separados.

A una solución agitada del Intermediario 285 (300 mg, 0,61 mmol) y DIPEA (0,32 ml, 1,84 mmol) en DCM (6 ml), a 0 °C se añadió cloruro de metansulfonilo (0,04 ml, 0,55 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Cloruro de metansulfonilo (4,2 µL, 0,05 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró *al vacío* y se purificó por medio de cromatografía en columna (KP-NH) usando un gradiente de 0 - 30% metanol en TBME para proporcionar un polvo blancuzco (114 mg). El polvo se separó por SFC (Metanol con Columna Lux Cellulose-4 25 cm a 5 ml/min), para proporcionar los siguientes 2 diastereoisómeros (2 de 4):

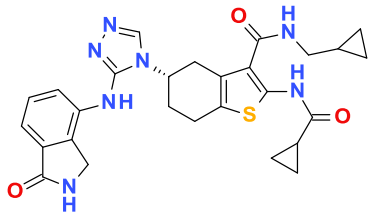
Pico 1 (1,9 mg). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,31 - 11,13 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,18 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 3,85 - 3,78 (m, 1H), 3,70 (dd, J = 10,2, 6,9 Hz, 1H), 3,56 - 3,50 (m, 1H), 3,18 - 3,14 (m, 2H), 3,11 - 3,03 (m, 3H), 2,94 - 2,88 (m, 4H), 2,87 - 2,77 (m, 3H), 2,36 - 2,30 (m, 1H), 2,23 - 2,08 (m, 2H), 1,99 - 1,84 (m, 1H), 1,07 - 1,03 (m, 3H), 1,03 - 0,96 (m, 1H), 0,89 - 0,79 (m, 4H), 0,42 - 0,36 (m, 2H), 0,22 - 0,17 (m,

2H). LCMS $(M+H)^+$ 562, RT 2,06 (Método 10). SFC quiral** RT = 19,22 min.

Pico 4 (22 mg). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,26 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,42 – 4,34 (m, 1H), 4,33 – 4,27 (m, 1H), 3,58 (dd, J = 10,3, 6,6 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 9,9, 7,1 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 10,4, 5,2 Hz, 1H), 3,19 – 3,13 (m, 1H), 3,13 – 3,01 (m, 3H), 2,93 – 2,76 (m, 6H), 2,59 – 2,53 (m, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 2H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,06 – 0,97 (m, 1H), 0,94 – 0,89 (m, 3H), 0,88 – 0,81 (m, 4H), 0,43 – 0,34 (m, 2H), 0,23 – 0,16 (m, 2H). LCMS $(M+H)^+$ 562, RT 2,06 (Método 10). SFC quiral* RT = 25,05 min

** El análisis quiral se llevó a cabo usando una columna Lux Cellulose-4 4,6 x 250 mm, 5 µm, caudal de flujo 0,3 ml/min eluyendo con metanol, usando un tiempo de corrida de 40 min en un Waters 2795.

Ejemplo 244

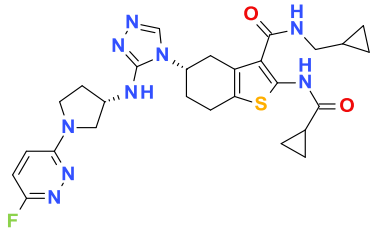


(5S)-2-ciclopropanoamido-N-(ciclopropilmetil)-5-{3-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)amino]-4H-1,2,4-triazol-4-il}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general 8, usando el intermediario 286 (130 mg, 0,25 mmol). El residuo resultante se disolvió en 2:1 MeOH:DMSO (3 ml). La solución se purificó por HPLC (Método 4) para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 26% de

rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,22 (s, 1H), 8,50 – 8,47 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,57 – 4,44 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,15 – 2,96 (m, 4H), 2,86 – 2,79 (m, 2H), 2,28 – 2,14 (m, 2H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 0,98 – 0,90 (m, 1H), 0,88 – 0,81 (m, 4H), 0,35 – 0,27 (m, 2H), 0,18 – 0,13 (m, 2H). LCMS $(M+H)^+$ 532, RT 2,12 (Método 10).

Ejemplo 245

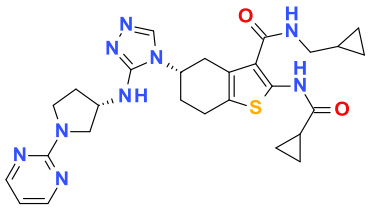


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3S)-1-(6-fluoropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del Intermediario 278 (50 mg, 0,1 mmol) en DMSO (1 ml) se añadió dicarbonato de potasio (41 mg, 0,29 mmol) y 3,6-difluoropiridazina (14 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se dejó reposar durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (1 ml) y se extrajo con DCM (3 x 3 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se purificaron por medio de cromatografía en columna (KP-NH), usando un gradiente de 0 – 25% metanol en TBME para proporcionar un polvo blancuzco. El polvo se trituró usando DCM y el filtrado se tomó para proporcionar el compuesto del título (20,5 mg,

35% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,21 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,64 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 9,6, 2,1 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 9,6, 6,8 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,41 – 4,32 (m, 1H), 4,31 – 4,22 (m, 1H), 3,79 (dd, J = 11,0, 6,2 Hz, 1H), 3,62 – 3,49 (m, 2H), 3,46 (dd, J = 10,9, 4,0 Hz, 1H), 3,17 – 3,09 (m, 1H), 3,07 – 3,00 (m, 2H), 2,87 – 2,78 (m, 3H), 2,33 – 2,24 (m, 1H), 2,22 – 2,08 (m, 3H), 1,95 – 1,87 (m, 1H), 0,99 – 0,90 (m, 1H), 0,88 – 0,81 (m, 4H), 0,34 – 0,28 (m, 2H), 0,17 – 0,11 (m, 2H). LCMS $(M+H)^+$ 566, RT 2,61 (Método 10).

Ejemplo 246

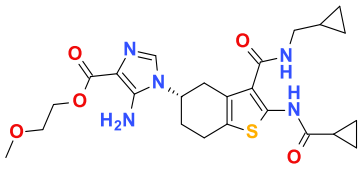


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3S)-1-pirimidin-2-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del Intermediario 278 (30 mg, 0,06 mmol) y DIPEA (31 µL, 0,18 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió 2-cloropirimidina (9 mg, 0,08 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas y luego se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (KP-NH), usando un gradiente de 0 – 20% metanol en TBME para proporcionar el compuesto del título (21,5 mg, 65% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,22 (s, 1H), 8,31 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,64 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,34 –

4,23 (m, 2H), 3,81 (dd, J = 11,6, 6,2 Hz, 1H), 3,65 – 3,54 (m, 2H), 3,51 (dd, J = 11,6, 4,1 Hz, 1H), 3,17 – 3,10 (m, 1H), 3,07 – 3,01 (m, 2H), 2,86 – 2,78 (m, 3H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,20 – 2,03 (m, 3H), 1,95 – 1,87 (m, 1H), 1,00 – 0,91 (m, 1H), 0,89 – 0,80 (m, 4H), 0,37 – 0,28 (m, 2H), 0,21 – 0,10 (m, 2H). LCMS $(M+H)^+$ 548, RT 1,86 (Método 10).

Ejemplo 247

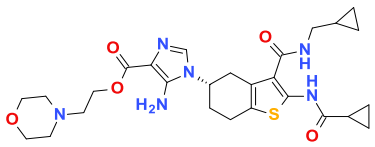


5-amino-1-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-5-il]imidazol-4-carboxilato de 2-metoxietilo

A un tubo de presión que contiene 2-metoxietanol (0,5 ml, 6,37 mmol) se añadió hidruro de sodio (17 mg, 0,42 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo un flujo de nitrógeno durante 5 minutos. El Ejemplo 117 (20 mg, 0,04 mmol) se añadió y la agitación continuó hasta que estuvo en solución. El tubo de presión luego se selló y se calentó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml) y agua (5 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo también con acetato de etilo (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El sólido residual se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (Método 4) para suministrar el compuesto del título (12 mg, 25% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,21 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,38 –

4,27 (m, 1H), 4,27 – 4,22 (m, 2H), 3,61 – 3,55 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,19 – 3,03 (m, 3H), 3,01 – 2,92 (m, 1H), 2,91 – 2,75 (m, 2H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 2,12 (s, 1H), 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,06 – 0,95 (m, 1H), 0,92 – 0,78 (m, 4H), 0,42 – 0,35 (m, 2H), 0,23 – 0,17 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 502, RT 2,05 minutos (Método 10).

Ejemplo 248

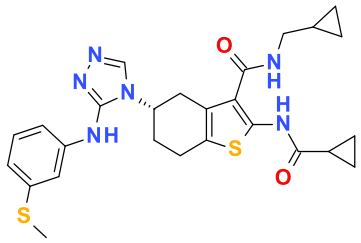


5-amino-1-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-5-il]imidazol-4-carboxilato de 2-morfolin-4-iletilo

A una mezcla agitada de 2-morfolinoetanol (500 µL, 4,13 mmol) y THF (300 µL) en un vial se añadió sodio (15 mg, 0,64 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo un flujo de nitrógeno hasta completamente en solución (1 hora a temperatura ambiente y 1 hora a 40 °C). Se añadió el Ejemplo 117 (30 mg, 0,06 mmol), el vial se selló y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El sólido residual se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (Método 4) para suministrar el compuesto del título (13 mg, 36% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,21 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,20 (s, 2H), 4,36 – 4,28 (m,

1H), 4,22 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,59 – 3,55 (m, 4H), 3,18 – 3,08 (m, 2H), 3,08 – 3,03 (m, 1H), 2,99 – 2,90 (m, 1H), 2,90 – 2,76 (m, 2H), 2,59 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,46 – 2,38 (m, 4H), 2,23 – 2,16 (m, 1H), 2,16 – 2,08 (m, 1H), 1,95 – 1,89 (m, 1H), 1,06 – 0,97 (m, 1H), 0,89 – 0,81 (m, 4H), 0,41 – 0,35 (m, 2H), 0,22 – 0,16 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 557, RT 1,66 minutos (Método 10).

Ejemplo 249

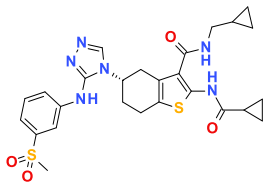


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(3-metilsulfanilanilino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del intermediario 287 (275 mg, 0,53 mmol) en DMF anhidro (5 ml) se añadió hidrazida fórmica (96 mg, 1,6 mmol) seguido por dicloruro de mercurio (435 mg, 1,60 mmol) y trietilamina (0,22 ml, 1,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 2,5 horas. Se añadió celite a la mezcla agitada y se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La mezcla luego se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con más acetato de etilo, y el solvente se evaporó *al vacío*. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de metanol en DCM para suministrar el compuesto del título (115 mg, 42% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,25 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,67 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,19

(t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 4,56 – 4,46 (m, 1H), 3,17 – 3,02 (m, 3H), 2,98 – 2,82 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,31 – 2,13 (m, 2H), 1,96 – 1,88 (m, 1H), 1,00 – 0,90 (m, 1H), 0,90 – 0,82 (m, 4H), 0,35 – 0,27 (m, 2H), 0,18 – 0,10 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 523, RT 2,93 minutos (Método 10).

Ejemplo 250

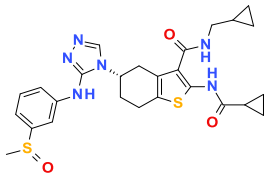


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(3-metilsulfonilanilino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada de Ejemplo 249 (21 mg, 0,04 mmol) en DCM anhidro (1 ml) se añadió ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (10 mg, 0,046 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió otra porción de ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (18 mg, 0,08 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (Método 4) para suministrar el compuesto del título (2,3 mg, 10% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,42 (s, 1H), 8,04 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 2H), 4,65 – 4,57 (m, 1H), 3,29 – 3,21 (m, 2H), 3,13 (s, 4H), 3,10 – 3,03 (m, 1H), 3,03 – 2,88 (m, 2H), 2,39 – 2,33 (m, 2H), 1,84 – 1,77 (m, 1H), 1,05 – 0,97 (m, 3H), 0,97 – 0,91 (m, 2H), 0,43 – 0,38 (m, 2H), 0,22 – 0,17

(m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 555, RT 2,58 minutos (Método 10).

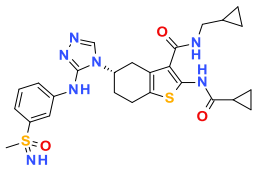
Ejemplo 251



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(3-metilsulfinilanilino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del Ejemplo 249 (88 mg, 0,168 mmol) en DCM anhidro (4 ml) se añadió ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (38 mg, 0,168 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml). La capa acuosa también se extrajo con DCM (10 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash con un gradiente de 0 a 10% de metanol en DCM para suministrar el compuesto del título (65 mg, 68% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,25 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,93 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,83 – 7,75 (m, 1H), 7,67 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,60 – 4,48 (m, 1H), 3,18 – 3,10 (m, 2H), 3,09 – 3,01 (m, 1H), 2,99 – 2,90 (m, 1H), 2,90 – 2,83 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,32 – 2,24 (m, 1H), 2,23 – 2,16 (m, 1H), 1,95 – 1,88 (m, 1H), 0,99 – 0,91 (m, 1H), 0,90 – 0,81 (m, 4H), 0,29 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 0,18 – 0,09 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 539, RT 2,29 minutos (Método 10).

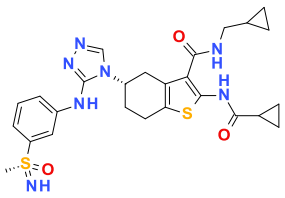
Ejemplo 252

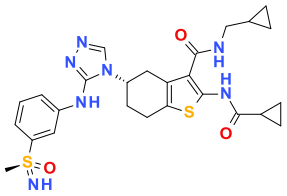


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[3-(metilsulfonimidoil)anilino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del intermediario 292 (255 mg, 0,46 mmol) en DMF anhidro (4,3 ml) se añadió hidrazida fórmica (82 mg, 1,37 mmol) seguido por dicloruro de mercurio (371 mg, 1,37 mmol) y trietilamina (0,19 ml, 1,37 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante la noche. Se añadió celite a la mezcla agitada y se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La mezcla luego se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con más acetato de etilo, y el solvente se evaporó *al vacío*. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (Método 4) para suministrar el compuesto del título (ácido fórmico salt) (55 mg, 20% de rendimiento). δ_H (250 MHz, DMSO-d6) 11,25 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,20 – 8,11 (m, 2H), 8,00 – 7,93 (m, 1H), 7,69 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,54 – 7,38 (m, 2H), 4,63 – 4,46 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,16 – 3,05 (m, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,00 – 2,93 (m, 1H), 2,92 – 2,82 (m, 2H), 2,35 – 2,14 (m, 2H), 2,00 – 1,84 (m, 1H), 1,03 – 0,89 (m, 1H), 0,89 – 0,80 (m, 4H), 0,36 – 0,26 (m, 2H), 0,19 – 0,10 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 554, RT 2,15 minutos (Método 10).

Ejemplos 253 & 254





(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[3-[(S)-metilsulfonimidoil]anilino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[3-[(R)-metilsulfonimidoil]anilino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Los compuestos del título se obtuvieron mediante la separación de los dos diastereoisómeros del Ejemplo 252 (45 mg) por cromatografía quiral (Etanol + 0,2% DEA con Amilose-2 25 cm a 7 ml/min). Cada muestra después de la separación se disolvió en DCM (5 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (2 x 5 ml), agua (5 ml), luego salmuera (5 ml). La capa orgánica se filtró a través de un separador de fase y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo:agua (1:1) y se liofilizó para suministrar los compuestos finales:

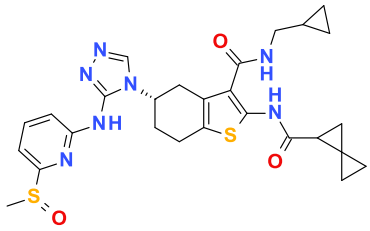
Isómero 1 (Pico 1, 11,5 mg). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,25 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,16 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,02 – 7,92 (m, 1H), 7,69 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 – 7,37 (m, 1H), 4,62 – 4,46 (m, 1H), 4,09 (br s, 1H), 3,18 – 3,10 (m, 2H), 3,10 – 3,04 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 3,00 – 2,91 (m, 1H), 2,91 – 2,82 (m, 2H), 2,33 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,15 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,01 – 0,93 (m, 1H), 0,92 – 0,82 (m, 4H), 0,38 – 0,26 (m, 2H), 0,21 – 0,10 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 554, RT 2,15 minutos (Método 10). LC* quiral RT = 9,99 minutos.

Isómero 2 (Pico 2, 14 mg). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,24 (s,

1H), 9,05 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,16 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,00 – 7,93 (m, 1H), 7,69 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 1H), 4,61 – 4,50 (m, 1H), 3,18 – 3,11 (m, 2H), 3,10 – 3,06 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,00 – 2,92 (m, 1H), 2,91 – 2,82 (m, 2H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,15 (m, 1H), 1,96 – 1,89 (m, 1H), 1,00 – 0,91 (m, 1H), 0,89 – 0,81 (m, 4H), 0,35 – 0,26 (m, 2H), 0,20 – 0,09 (m, 2H), protón faltante NH. LCMS $[M+H]^+$ 554, RT 2,17 minutos (Método 10). LC* quiral RT = 15,70 minutos.

* Análisis quiral usando la columna Amilosa-2 (4,6 x 250 mm 5 µm), caudal de flujo 0,5 ml/min, eluyendo con Etanol + 0,2% DEA, tiempo de corrida de 30 minutos en un Waters 2795.

Ejemplo 255

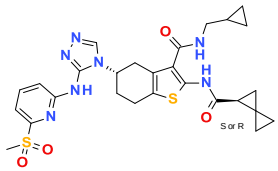


(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(6-metilsulfinil-2-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del intermediario 298 (76 mg, 0,138 mmol) en DCM anhidro (4 ml) se añadió ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (40 mg, 0,180 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml). La fase acuosa también se extrajo con DCM (10 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se

secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de metanol en DCM, seguido por cromatografía en columna de fase inversa (Método 4). La muestra se liofilizó para suministrar el compuesto del título como un sólido blanco (5,7 mg, 7% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,11 (s, 1H), 9,81 – 9,70 (m, 1H), 8,60 – 8,51 (m, 1H), 7,97 – 7,88 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,40 – 7,27 (m, 1H), 4,52 – 4,36 (m, 1H), 3,16 – 3,04 (m, 3H), 3,04 – 2,95 (m, 1H), 2,86 – 2,73 (m, 2H), 2,72 – 2,69 (m, 3H), 2,29 – 2,10 (m, 3H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 1,39 – 1,32 (m, 1H), 1,02 – 0,91 (m, 3H), 0,90 – 0,84 (m, 1H), 0,83 – 0,74 (m, 1H), 0,36 – 0,28 (m, 2H), 0,19 – 0,11 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 566, RT 2,39 minutos (Método 10).

Ejemplo 256



(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(6-metilsulfonil-2-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S*)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o R]

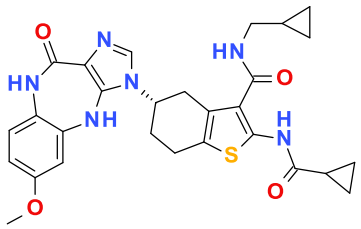
Se preparó como se describió para el Ejemplo 255. Después de la purificación por cromatografía en columna flash, el compuesto del título se obtuvo mediante la separación de los dos diastereoisómeros por cromatografía quiral (70:30 Heptano: Etanol con una columna Chiralcel OD-H 25 cm a 18 ml/min):

Pico 1 (12,3 mg). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,13 (s, 1H), 9,99

(s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 – 7,94 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,56 – 4,45 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,15 – 3,04 (m, 3H), 3,04 – 2,94 (m, 1H), 2,89 – 2,72 (m, 2H), 2,28 – 2,12 (m, 3H), 1,46 – 1,39 (m, 1H), 1,39 – 1,33 (m, 1H), 1,01 – 0,90 (m, 3H), 0,90 – 0,84 (m, 1H), 0,78 (s, 1H), 0,36 – 0,28 (m, 2H), 0,19 – 0,11 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 582, RT 2,78 minutos (Método 10). LC* quiral* RT = 14,02

** Análisis quiral usando la columna Chiralcel OD-H (4,6 x 250 mm 5 µm), caudal de flujo 1 ml/min, eluyendo con 70:30 Heptano:Etanol, tiempo de corrida de 40 minutos en un Waters 2795.

Ejemplo 257

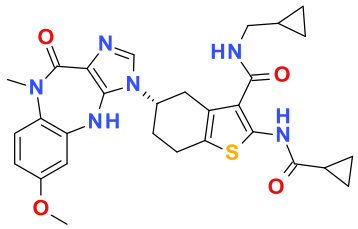


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(8-metoxi-4-oxo-5,10-dihidroimidazo[4,5-c][1,5]benzodiazepin-1-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (133 µL, 1,79 mmol) a la solución agitada del Intermediario 304 (60 mg, 0,09 mmol) en DCM (0,7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-20% metanol en DCM para suministrar el compuesto del título (30 mg, 61% de rendimiento). δ_H (500

MHz, DMSO-d6) 11,08 (s, 1H), 8,64 (br s, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,53 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47 (br s, 1H), 6,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,34 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 4,41 – 4,31 (m,1H), 3,50 (s, 3H), 3,04 – 2,85 (m, 3H), 2,82 – 2,65 (m, 3H), 2,15 – 1,99 (m, 2H), 1,82 – 1,73 (m, 1H), 0,87 – 0,78 (m, 1H), 0,74 – 0,66 (m, 4H), 0,23 – 0,11 (m, 2H), 0,05 – -0,05 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 547, RT 2,38 minutos (Método 10).

Ejemplo 258

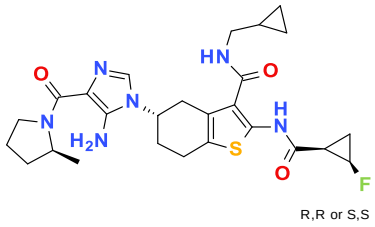


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(8-metoxi-5-metil-4-oxo-10H-imidazo[4,5-c][1,5]benzodiazepin-1-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El Intermediario 307 (42 mg, 0,066 mmol) y 2-metilpropan-2-olato de sodio (29 mg, 0,306 mmol) se suspendieron en ter-butanol seco (0,84 ml) y dioxano (0,4 ml) y se desgasificó durante 5 minutos. Se añadió tBuXPhos Pd G3 (5,2 mg, 6,55 µmol) y la mezcla se calentó a 90 °C en un tubo sellado durante 11 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml), se neutralizó con HCl 1 M y se extrajo con IPA:$CHCl_3$ (1:1, 3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad para suministrar el producto bruto. Esto se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC (Método 2) para proporcionar el compuesto del título (5,0

mg, 14% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75 – 7,59 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 4,59 – 4,45 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,18(s, 3H), 3,17 – 3,12 (m, 1H), 3,11 – 3,00 (m, 2H), 2,98 – 2,91 (m, 1H), 2,91 – 2,79 (m, 2H), 2,30 – 2,14 (m, 2H), 1,99 – 1,86 (m, 1H), 1,03 – 0,92 (m, 1H), 0,92 – 0,76 (m, 4H), 0,38 – 0,24 (m, 2H), 0,21 – 0,08 (m, J =4,9 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 561, RT 2,50 minutos (Método 10).

Ejemplo 259

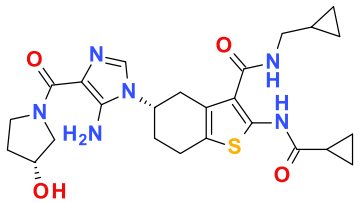


(5S)-5-[5-amino-4-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-carbonil]imidazol-1-il]-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R*,2R*)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o 1S,2S]

HATU (45 mg, 0,12 mmol) se añadió a una solución agitada del Intermediario 313 (55 mg, 0,1 mmol), (2{S})-2-metilpirrolidina (20 mg, 0,235 mmol) y DIPEA (50 µL, 0,29 mmol) en DMF seco (0,6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos luego se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad para suministrar el material bruto. El material bruto se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (374 µL, 1,49 mmol) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución

acuosa saturada de $NaHCO_3$ (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se evaporaron a sequedad y se purificaron por HPLC (Método 2) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 77% de rendimiento). Esto se purificó por SFC quiral (Chiralpak ID 5 µm 250 x 20 mm, CO_2 /MeOH+isopropilamina 0,5% 65/35, 50 ml/min, 40°C, 100 bar) para proporcionar el compuesto del título. Pico 1 (3,2 mg). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 7,25 (s, 1H), 5,01 – 4,92 (m, 1H), 4,48 – 4,33 (m, 1H), 3,75 (br s, 2H), 3,32 – 3,25 (m, 2H), 3,22 – 3,14 (m, 1H), 3,13 – 3,04 (m, 1H), 3,04 – 2,94 (m, 1H), 2,94 – 2,83 (m, 1H),2,40 – 2,27 (m, 2H), 2,12 – 1,98 (m, 3H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,82 – 1,71 (m, 1H), 1,71 – 1,49 (m, 1H), 1,40 – 1,30 (m, 3H), 1,30 – 1,20 (m, 4H), 1,15 – 1,04 (m, 1H), 0,56 – 0,45 (m, 2H), 0,32 – 0,21 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 529, RT 2,55 minutos (Método 10). SFC quiral** RT = 13,15 minutos.
** El análisis quiral se llevó a cabo usando la columna CHIRALPAK ID (4,6 x 250 mm 5 µm), 2,4 ml/min, 100 Bar, 65/35 CO_2/MEOH + isopropilamina 0,5%, usando a tiempo de corrida de 30 minutos.

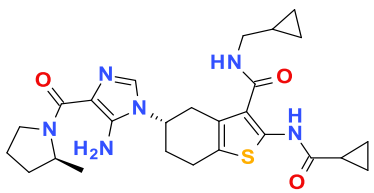
Ejemplo 260



(5S)-5-[5-amino-4-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil]imidazol-1-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

HATU (25 mg, 0,07 mmol) se añadió a una solución agitada del Intermediario 300 (30 mg, 0,06 mmol), (3R)-pirrolidin-3-ol (10 µL, 0,124 mmol) y DIPEA (30 µL, 0,17 mmol) en DMF seco (0,6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad para suministrar el producto bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en columna, se eluyó con 0-20% de metanol en DCM para suministrar el material bruto. Esto se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (222 µL, 0,889 mmol) y se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se evaporaron a sequedad y se purificaron por HPLC (Método 1) para proporcionar el compuesto del título (8,0 mg, 28% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,20 (s, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,84 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,35 – 4,27 (m, 1H), 4,27 – 4,01 (m, 1H), 4,01 – 3,74 (m, 2H), 3,64 – 3,43 (m, 2H), 3,19 – 3,03 (m,3H), 3,03 – 2,89 (m, 1H), 2,89 – 2,74 (m, 2H), 2,24 – 2,07 (m, 2H), 1,96 – 1,89 (m, 1H), 1,89 – 1,65 (m, 2H), 1,06 – 0,95 (m, 1H), 0,94 – 0,74 (m, 4H), 0,43 – 0,33 (m, 2H), 0,25 – 0,14 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 513, RT 2,00 minutos (Método 10).

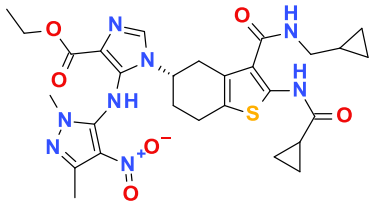
Ejemplo 261



(5S)-5-[5-amino-4-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-carbonil]imidazol-1-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

HATU (24 mg, 0,06 mmol) se añadió a una solución agitada del Intermediario 300 (30 mg, 0,05 mmol), (2{S})-2-metilpirrolidina (10 mg, 0,117 mmol) y DIPEA (27 µL, 0,15 mmol) en DMF seco (0,6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad para suministrar el producto bruto. El material bruto se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (200 µL, 0,800 mmol) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se evaporaron a sequedad y se purificaron por cromatografía en columna, eluyendo con 20% de metanol en DCM, seguido por HPLC (Método 1) para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 67% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,20 (s, 1H), 7,71 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,37 – 4,28 (m, 1H), 4,18 (br s, 1H), 3,96 (br s, 1H), 3,61 – 3,35 (m, 1H), 3,17 – 3,10 (m, 2H), 3,09 – 3,02 (m, 1H),3,02 – 2,91 (m, 1H), 2,91 – 2,71 (m, 2H), 2,23 – 2,06 (m, 2H), 1,98 – 1,83 (m, 3H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,70 – 1,37 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,08 – 0,95 (m, 1H), 0,91 – 0,79 (m, 4H), 0,43 – 0,34 (m, 2H), 0,26– 0,14 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 511, RT 2,71 minutos (Método 10).

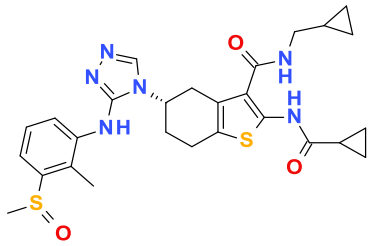
Ejemplo 262



1-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenz otiofen-5-il]-5-[(2,5-dimetil-4-nitro-pirazol-3-il)amino]imidazol-4-carboxilato de etilo

5-cloro-1,3-dimetil-4-nitro-1H-pirazol (179 mg, 1,02 mmol), Ejemplo 117 (400 mg, 0,85 mmol) y carbonato de ceso (1,38 g, 4,24 mmol) se suspendieron en DMF seco (7 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h, luego se enfrió a temperatura ambiente. El carbonato de ceso se filtró, se lavó con acetato de etilo. El filtrado se diluyó con agua y se neutralizó con solución acuosa saturada de NH_4Cl luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron por HPLC (Método 3) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 22% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Cloroformo-*d*) 11,96 (br s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,75 – 4,64 (m, 1H), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,38 – 3,22 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,11 – 2,77 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,44 –2,22 (m, 2H), 1,71 – 1,63 (m, 1H), 1,22 – 1,17 (m, 3H), 1,15 – 1,08 (m, 2H), 1,07 – 0,96 (m, 1H), 0,95 – 0,90 (m, 2H), 0,60 – 0,45 (m, 2H), 0,30 – 0,19 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 611, RT 3,15 minutos (Método 10).

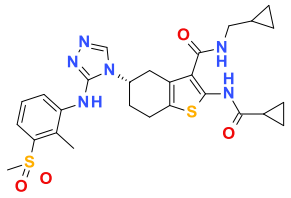
Ejemplo 263



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(2-metil-3-metilsulfinil-anilino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del intermediario 315 (33 mg, 0,061 mmol) en DCM anhidro (2 ml) se añadió ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (14 mg, 0,061 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0-20% de metanol en DCM, seguido por HPLC de fase inversa (Método 4) para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 40% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 11,27 - 11,09 (m, 1H), 8,51 - 8,43 (m, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 1H), 7,81 - 7,66 (m, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 1H), 3,20 - 2,94 (m, 4H), 2,87 - 2,76 (m, 2H), 2,66 - 2,65 (m, 3H), 2,26 - 2,14 (m, 5H), 1,95 - 1,88 (m, 1H), 1,02 - 0,92 (m, 1H), 0,89 - 0,79 (m, 4H), 0,39 - 0,30 (m, 2H), 0,24 - 0,13 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 553, RT 2,07 minutos (Método 10).

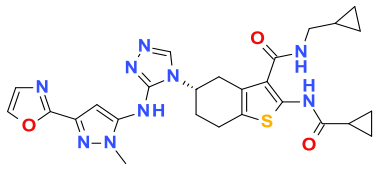
Ejemplo 264



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(2-metil-3-metilsulfonil-anilino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del Ejemplo 263 (33 mg, 0,061 mmol) en DCM anhidro (2 ml) se añadió ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (41 mg, 0,18 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió también ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (41 mg, 0,18 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min adicionales. Se concentró bajo presión reducida y primero se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0-10% de metanol en DCM, luego por HPLC (Método 4), y finalmente por HPLC (Método 2) para proporcionar el compuesto del título (1,5 mg, 4,2% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d_4) 8,42 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 4,58 (s, 1H), 3,32 – 3,25 (m, 2H), 3,23 – 3,16 (m, 4H), 3,12 (dd, J = 15,6, 9,6 Hz, 1H), 3,02 – 2,89 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,42 – 2,34 (m, 2H), 1,87 – 1,79 (m, 1H), 1,13 – 1,04 (m, 1H), 1,04 – 0,99 (m, 2H), 0,99 – 0,93 (m, 2H), 0,53 – 0,47 (m, 2H), 0,29 – 0,24 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 569, RT 2,36 minutos (Método 10).

Ejemplo 265

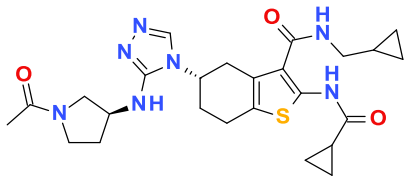


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-metil-5-oxazol-2-il-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Cloruro de metansulfonilo (7,7 µL, 0,10 mmol) se añadió a una suspensión agitada de Intermediario 322 (18 mg, 0,033 mmol) y trietilamina (42 µL, 0,30 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 20 minutos. Además se añadieron cloruro de metansulfonilo (7,7 µL, 0,10 mmol) y trietilamina (42 µL, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Además se añadieron cloruro de metansulfonilo (7,7 µL, 0,10 mmol) y trietilamina (42 µL, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (2 x 10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida para suministrar el intermediario carbodiimida. A esto se añadió una solución de hidrazida fórmica (8,0 mg, 0,13 mmol) en metanol seco (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió carbonato de sodio (14 mg, 0,13 mmol) y la mezcla se agitó y se calentó a 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM:metanol (9:1, 3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 4-10% de metanol en DCM, seguido por HPLC

(Método 2). El residuo luego se disolvió en metanol y se pasó a través de un cartucho SCX-2 (eluyendo con metanol seguido por amoníaco 3,5 M en metanol). Las fracciones que contienen el producto se concentraron bajo presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna flash eluyendo con a 2-8% metanol en DCM gradiente para proporcionar el compuesto del título (3,4 mg, 18% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d_6) 12,15 (s, 1H, R1), 11,31 – 11,16 (m, 1H), 8,77 (s, 1H, R2), 8,41 (s, 1H, R2), 8,19 (s, 1H, R1), 8,12 (s, 1H, R2), 8,08 (s, 1H, R1), 7,73 (s, 1H), 7,31 (s, 1H, R2), 7,28 (s, 1H, R1), 6,66 (s, 1H, R2), 6,49 (s, 1H, R1), 4,55 – 4,41 (m, 1H), 3,80 – 3,72 (m, 3H, R2), 3,70 – 3,62 (m, 3H, R1), 3,22 – 3,05 (m, 3H), 3,04 – 2,91 (m, 1H), 2,91 – 2,78 (m, 2H), 2,30 – 2,15 (m, 2H), 1,96 – 1,89 (m, 1H), 1,04 – 0,96 (m, 1H), 0,89 – 0,79 (m, 4H), 0,38 – 0,32 (m, 2H), 0,21 – 0,15 (m, 2H). 1 contienes ~2:1 rotámeros (R1 y R2). LCMS $[M+H]^+$ 548, RT 2,45 minutos (Método 10).

Ejemplo 266

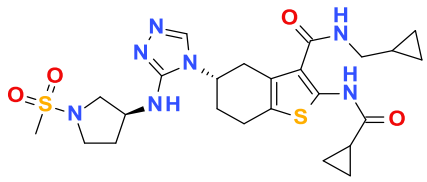


(5S)-5-[3-[[(3S)-1-acetilpirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

La suspensión del intermediario 278 (50 mg, 0,092 mmol) se agitó en DCM (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Luego se añadieron DIPEA (48,1□ µL, 0,27 mmol) seguido por anhídrido acético

(7,8 µL, 0,083 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a 0 °C luego se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM luego se añadió agua (15 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (hidróxido de amonio 0,2%) en agua (hidróxido de amonio 0,2%) para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 32% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,18 (s, 1H, rotamer), 8,17 (s, 1H, rotámero), 4,46 - 4,28 (m, 2H), 3,93 (dd, J = 11,0, 6,0 Hz, 1H, rotámero), 3,77 (dd, J = 12,5, 6,2 Hz, 1H, rotámero), 3,72 - 3,43 (m, 3H), 3,31 - 3,15 (m, 3H), 3,05 - 2,84 (m, 3H), 2,41 - 2,32 (m, 1H, rotámero), 2,32 - 2,24 (m, 2H y 1H rotámero), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 2,07 (s, 3H, rotámero), 2,06 (s, 3H, rotámero), 1,13 - 1,05 (m, 1H), 1,84 - 1,79 (m, 1H), 1,03 - 0,93 (m, 4H), 0,53 - 0,48 (m, 2H), 0,29 - 0,24 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 512, RT 1,68 minutos (Método 10).

Ejemplo 267

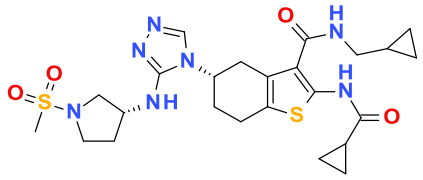


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3S)-1-metilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

La suspensión del intermediario 278 (50 mg, 0,092 mmol) se agitó en DCM (5 ml) se enfrió a 0 °C. Luego se añadieron

DIPEA (48,1 µL, 0,27 mmol) seguido por metansulfonato de metansulfonilo (14,4 mg, 0,083 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. Luego se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) luego se añadió agua (15 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (hidróxido de amonio 0,2%) en agua (hidróxido de amonio 0,2%) para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 31% de rendimiento). δ_H(500 MHz, Metanol-d4) 8,18 (s, 1H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 4,36 - 4,30 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 10,6, 6,0 Hz, 1H), 3,59 - 3,52 (m, 1H), 3,45 - 3,39 (m, 1H), 3,37 - 3,34 (m, 1H), 3,31 - 3,17 (m, 3H), 3,03 - 2,86 (m, 6H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 2H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,15 - 1,06 (m, 1H), 1,04 - 0,93 (m, 4H), 0,55 - 0,48 (m, 2H), 0,30 - 0,23 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 548, RT 1,90 minutos (Método 10).

Ejemplo 268

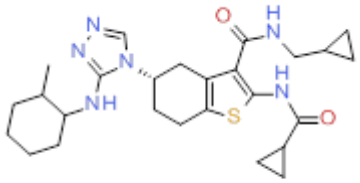


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3R)-1-metilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

La suspensión del intermediario 326 (50 mg, 0,092 mmol) se agitó en DCM (5 ml) se enfrió a 0 °C luego se añadieron

DIPEA (48,1 µl, 0,27 mmol) seguido por metansulfonato de metansulfonilo (14,4 mg, 0,083 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a 0 °C, luego se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) luego se añadió agua (15 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por HPLC (Método 4) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 23% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,21 (s, 1H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 4,36 - 4,30 (m, 1H), 3,67 (dd, J = 10,6, 5,9 Hz, 1H), 3,59 - 3,52 (m, 1H), 3,45 - 3,39 (m, 1H), 3,36 (dd, J = 10,6, 4,2 Hz, 1H), 3,32 - 3,17 (m, 3H), 3,07 - 2,84 (m, 6H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 2H), 2,17 - 2,06 (m, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 1H), 1,14 - 1,04 (m, 1H), 1,04 - 0,91 (m, 4H), 0,56 - 0,46 (m, 2H), 0,34 - 0,22 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 548, RT 1,90 minutos (Método 10).

Ejemplo 269



Uno de 4 isómeros posibles

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-metilciclohexil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida *

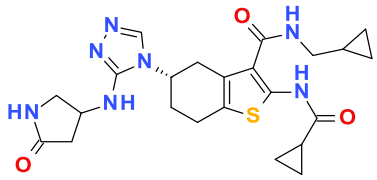
*Se desconoce la estereoquímica absoluta del grupo 2-metilciclohexanamina

Intermediario 330 (49,0 mg, 0,099 mmol) se separó por SFC quiral (usando 28% Metanol: 72% CO_2 con Columna Chiralpak

IC 25cm a 15 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como uno de los 4 diastereoisómeros posibles Pico 3, 12,9 mg, 19,6% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,10 (s, 1H), 4,54 - 4,49 (m, 1H), 3,89 - 3,81 (m, 1H), 3,31 - 3,27 (m, 1H), 3,24 (dd, J = 15,5, 4,9 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 3,05 - 2,93 (m, 2H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 2,33 - 2,22 (m, 2H), 2,22 - 2,10 (m, 1H), 1,87 - 1,73 (m, 2H), 1,71 - 1,54 (m, 5H), 1,51 - 1,37 (m, 2H), 1,15 - 1,05 (m, 1H), 1,04 - 0,99 (m, 2H), 0,99 - 0,92 (m, 5H), 0,53 - 0,48 (m, 2H), 0,29 - 0,25 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 497, RT 2,92 minutos (Método 10). SFC quiral** RT = 34,91 minutos.

** Análisis quiral usando Columna Chiralpak IC 4,6 x 250 mm, 5 µm, caudal de flujo 4 ml/min, eluyendo con 72:28 CO_2:Metanol, tiempo de corrida de 50 minutos en un WatersThar Resolution – 3100 MS.

Ejemplo 270

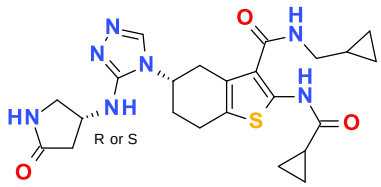


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-oxopirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 5 con el intermediario 333 (192 mg, 0,30 mmol) y TFA (231,8 µl, 3,0 mmol). La purificación por HPLC (Método 4) proporcionó el compuesto del título (78 mg, 47% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,20 (s, 1H), 4,54 - 4,45 (m, 1H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 3,86 - 3,79 (m,

1H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,30 - 3,14 (m, 3H), 3,05 - 2,79 (m, 4H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 2,34 - 2,20 (m, 2H), 1,87 - 1,79 (m, 1H), 1,13 - 1,05 (m, 1H), 1,04 - 0,99 (m, 2H), 0,99 - 0,92 (m, 2H), 0,54 - 0,48 (m, 2H), 0,30 - 0,23 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 484, RT 1,64 minutos (Método 10).

Ejemplo 271

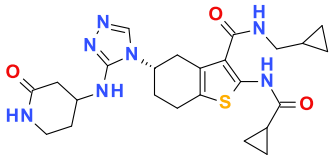


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3R*)-5-oxopirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (*o S)

Ejemplo 270 (65 mg, 0,134 mmol) se separó por cromatografía quiral (60:40 Etanol: Metanol con una columna Cellulose-4 25 cm a 8 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (18,3 mg, 28% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,18 (s, 1H), 4,54 - 4,46 (m, 1H), 4,43 - 4,32 (m, 1H), 3,83 (dd, J = 10,7, 6,8 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 10,7, 3,7 Hz, 1H), 3,31 - 3,14 (m, 3H), 3,06 - 2,87 (m, 3H), 2,83 (dd, J =17,3, 8,1 Hz, 1H), 2,40 (dd, J = 17,3, 4,5 Hz, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 2H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,14 - 1,04 (m, 1H), 1,04 - 0,99 (m, 2H), 0,99 - 0,92 (m, 2H), 0,55 - 0,47 (m, 2H), 0,29 - 0,23 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 484, RT 1,63 minutos (Método 10).LC* quiral* RT = 6,03 minutos.

** Análisis quiral usando Columna Cellulose-4 (4,6 x 250 mm 5 µm), caudal de flujo 1 ml/min, eluyendo con 60:40 Etanol:Metanol, tiempo de corrida de 10 minutos en un Waters 2795.

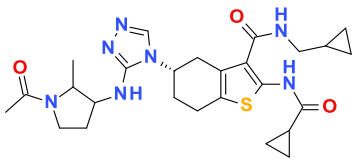
Ejemplo 272



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-oxo-4-piperidil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 5 con el intermediario 336 (184 mg, 0,27 mmol) y TFA (210,8 µl, 3,0 mmol). La purificación por HPLC (Método 4) proporcionó el compuesto del título (52 mg, 38% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,20 (s, 1H), 4,48 - 4,36 (m, 1H), 4,13 - 3,99 (m, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 3,31 - 3,15 (m, 3H), 3,07 - 2,86 (m, 3H), 2,80 (dd, J = 17,5, 4,6 Hz, 1H), 2,47 - 2,35 (m, 1H), 2,33 - 2,20 (m, 3H), 1,90 - 1,77 (m, 2H), 1,14 - 1,06 (m, 1H), 1,03 - 0,99 (m, 2H), 0,98 - 0,94 (m, 2H), 0,55 - 0,48 (m, 2H), 0,30 - 0,24 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 498, RT 1,60 minutos (Método 10).

Ejemplo 273

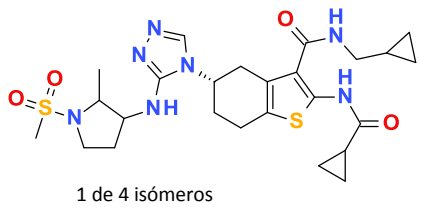


(5S)-5-[3-[(1-acetil-2-metil-pirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

La suspensión del intermediario 340 (265 mg, 0,452 mmol) se agitó en DCM (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Luego se añadieron DIPEA (236,3 µL, 1,35 mmol) seguido por anhídrido acético

(38,4 µL, 0,407 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a 0 °C luego se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM luego se añadió agua (25 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0 a 30% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (169 mg, 68% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,23 - 8,06 (m, 1H), 4,58 - 4,46 (m, 1H), 4,42 (dt, J = 9,2, 4,3 Hz, 1H), 4,27 - 4,08 (m, 1H), 3,98 (dd, J = 28,0, 3,6 Hz, 1H), 3,76 - 3,60 (m, 2H), 3,57 - 3,41 (m, 1H), 3,29 -3,12 (m, 3H), 3,05 - 2,80 (m, 3H), 2,28 (tt, J = 14,1, 5,9 Hz, 3H), 2,21 - 2,07 (m, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,81 (td, J = 7,7, 4,3 Hz, 1H), 1,39 - 1,25 (m, 5H), 1,08 - 0,92 (m, 7H), 0,53 - 0,44 (m, 2H), 0,28 - 0,20 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 526, RT 1,76 minutos (Método 10).

Ejemplo 274



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-metil-1-metilsulfonil-pirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

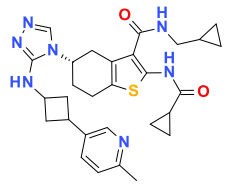
*Se desconoce la estereoquímica absoluta del grupo 2-metil-1-metilsulfonil-pirrolidin-3-amina

El Intermediario 341 (135 mg, 0,24 mmol) se separó por SFC (columna Chiralcel OJ-H 25 cm, con metanol 10% + 0,2% DEA : 90% CO_2 a 15 ml/min) para proporcionar el compuesto del

título como un isómero único (8,5 mg, 6% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,18 (s, 1H), 4,49 – 4,35 (m, 1H), 4,26 – 4,14 (m, 2H), 3,53 – 3,45 (m, 1H), 3,30 – 3,24 (m, 2H), 3,20 (dd, J = 15,4, 5,1 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 3,03 – 2,98 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,96 – 2,85 (m, 2H), 2,36 – 2,24 (m, 3H), 2,21 – 2,08 (m, 1H), 1,84 – 1,76 (m, 1H), 1,10 – 1,02 (m, 4H), 1,02 – 0,98 (m, 2H), 0,97 – 0,89 (m, 2H), 0,56 – 0,41 (m, 2H), 0,28 – 0,21 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 562, RT 2,09 minutos (Método 10). SFC quiral** RT = 10,36 minutos.

** Análisis quiral usando la columna Chiralpak AS-H 4,6 x 250 mm, 5 µm, caudal de flujo 4 ml/min, eluyendo con 30% Metanol: 70% CO_2, tiempo de corrida de 30 minutos en un WatersThar Resolution – 3100 MS.

Ejemplo 275

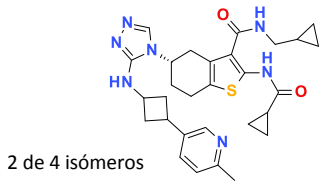


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[3-(6-metil-3-piridil)ciclobutil]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 5 con el intermediario 344 (160 mg, 0,23 mmol) y TFA (175,9 µl, 2,29 mmol). La purificación por HPLC (Método 4) proporcionó el compuesto del título (91 mg, 72% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,35 (d, J = 2,3 Hz, 1H, isómero), 8,31 (d, J = 2,2 Hz, 1H, isómero), 8,17 (s, 1H, isómero), 8,15 (s, 1H, isómero), 7,83 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H, isómero), 7,71 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz,1H,

isómero), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H, isómero), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H, isómero), 4,50 - 4,40 (m, 1H, isómero), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 4,27 - 4,17 (m, 1H, isómero), 3,74 - 3,66 (m, 1H, isómero), 3,30 - 3,20 (m, 2H, 1H, isómero), 3,20 - 3,12 (m, 1H), 3,05 - 2,86 (m, 4H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 2,53 (s, 3H, isómero), 2,50 (s, 3H, isómero), 2,37 - 2,22 (m, 2H), 2,18 - 2,07 (m, 1H), 1,86 - 1,76 (m, 1H), 1,13 - 1,03 (m, 1H), 1,02 - 0,91 (m, 4H), 0,52 - 0,43 (m, 2H), 0,31 - 0,18 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 546, RT 1,38 minutos (Método 10).

Ejemplo 276 y 277



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[3-(6-metil-3-piridil)ciclobutil]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamidamide.
* Se desconoce la estereoquímica absoluta del grupo 3-(6-metil-3-piridil)ciclobutanamina en ambos isómeros aislados

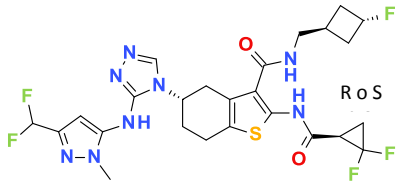
El Ejemplo 275 (49,0 mg, 0,089 mmol) se separó por cromatografía líquida quiral chiral (eluyendo con 85:15 Heptano:Etanol usando una columna Chiralcel OD-H 25 cm a 18 ml/min) para proporcionar dos de los cuatro diastereoisómeros posibles.
Isómero 1 (Pico 1, 7,5 mg, 15% de rendimiento). δ_H 500 MHz, Metanol-d4) 8,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 1H), 4,27 - 4,14 (m, 1H), 3,29 - 3,20 (m, 3H), 3,15 (dd, J = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 3,03 - 2,84 (m, 5H), 2,48

(s, 3H), 2,34 – 2,24 (m, 2H), 2,18 – 2,05 (m, 2H), 1,85 – 1,75 (m, 1H), 1,10 – 1,03 (m, 1H), 1,04 – 0,98 (m, 2H), 0,97 – 0,92 (m, 2H), 0,51 – 0,43 (m, 2H), 0,27 – 0,19 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 546, RT 1,37 minutos (Método 10). LC* quiral* RT = 26,23 minutos.

Isómero 2 (pico 2, 8,7 mg, 18% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,46 – 4,39 (m, 1H), 4,38 – 4,32 (m, 1H), 3,73 – 3,62 (m, 1H), 3,30 – 3,23 (m, 2H), 3,16 (dd, J = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 3,04 – 2,94 (m, 2H), 2,93 – 2,86 (m, 1H), 2,65 – 2,52 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,35 – 2,25 (m, 2H), 1,87 – 1,76 (m, 1H), 1,11 – 1,05 (m, 1H), 1,02 – 0,97 (m, 2H), 0,97 – 0,93 (m, 2H), 0,53 – 0,45 (m, 2H), 0,31 – 0,21 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 546, RT 1,40 minutos (Método 10). LC* quiral* RT = 31,22 minutos.

** Análisis quiral usando la columna Chiralcel OD-H (4,6 x 250 mm 5 µm), caudal de flujo 1 ml/min, eluyendo con 85:15 Heptano:Etanol, tiempo de corrida de 120 minutos en un Waters 2795

Ejemplo 278



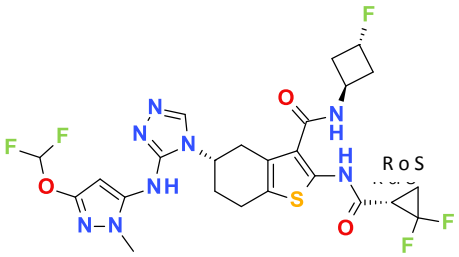
(5S)-2-[[(1R*)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [*o S]

A una suspensión del Intermediario 349 (75 mg, 0,146 mmol) y clorhidrato de trans-(3-fluorociclobutil)metanamina (61

mg, 0,438 mmol) en DCM (3 ml) se añadió DIPEA (0,077 ml, 0,438 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metiliden]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-io (83 mg, 0,219 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El DCM se eliminó y la mezcla se disolvió en CH_3CN (2 ml) y se calentó a 40 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó para proporcionar una goma marrón. La purificación por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano proporcionó el compuesto racémico (60 mg, 86% puro, 59% de rendimiento). Este racemato se separó usando condiciones de SFC (Chiralpak IG 5µm 250 x 30mm, CO_2/(MeOH+0,5% IPA) 70/30, 70 g/min, 40 °C, 100 bar) para proporcionar el compuesto del título (13,8 mg, 25% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,22 (2 x s, 2H), 6,62 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,15 (p, J = 6,0 Hz, 0,5H), 5,03 (q, J = 5,9 Hz, 0,5H), 4,60 – 4,47 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,51 – 3,41 (m, 1H), 3,38 – 3,32 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,07 – 2,87 (m, 3H), 2,87 – 2,77 (m, 1H), 2,64 – 2,53 (m, 1H), 2,34 (tt, J = 12,3, 5,5 Hz, 2H), 2,30 – 2,16 (m, 4H), 2,10 (dt, J = 13,6, 6,9 Hz, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 599, RT 2,89 minutos (Método 10). SFC quiral** RT = 5,47 minutos.

** columna Chiralpak IG (250 mm x 4,65 µm), 70/30% CO_2 (MeOH+0,5% osopropilamina), 2,4 ml/min, 100 Bar, 40 °C, SFC BERGER.

Ejemplo 279



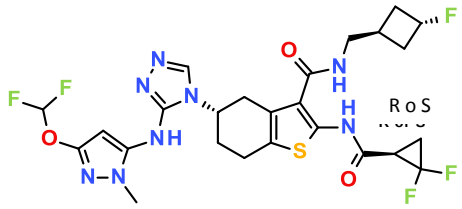
(5S)-2-[[(1R*)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (* o S)

A una suspensión del Intermediario 353 (42 mg, 0,079 mmol) y clorhidrato de trans-3-fluorociclobutanamina (30 mg, 0,238 mmol) en DCM (3 ml) se añadió DIPEA (0,042 ml, 0,238 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metiliden]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-io (45 mg, 0,119 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El DCM se eliminó y la mezcla se suspendió en acetonitrilo (3 ml) y se calentó a 75 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó para proporcionar un aceite marrón. La purificación por HPLC (Método 4) proporcionó el producto racémico como un sólido blanco (26 mg, 53% de rendimiento). El compuesto racémico se separó por SFC quiral para proporcionar el compuesto del título (6 mg, 24% de rendimiento). δ_H (400 MHz, Metanol-d4) 8,29 (s, 1H), 6,89 (t, J = 73,7 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,17 (dtt, J = 56,5, 6,5, 3,4 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 8,3, 6,1 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,27 (s, 1H), 2,97 (ddd, J = 32,4, 16,1, 7,7 Hz, 3H), 2,88 - 2,74 (m, 1H), 2,70 - 2,51 (m, 2H), 2,50 - 2,24 (m, 4H), 2,15 - 2,03 (m, 1H), 1,97 - 1,82 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 601, RT 1,53 minutos (Método 26). SFC quiral** RT = 2,92 minutos.

** Usando Método 1 SFC quiral con Método de Análisis

quiral, usando una columna Chiral Art Cellulose SJ y eluyendo con un gradiente de 25 a 40% de MeOH (NH4OH +0,1%) gradiente

Ejemplo 280



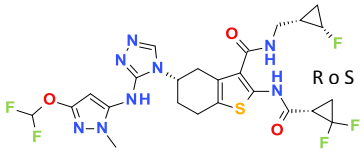
(5S)-2-[[(1R*)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o S]

A una suspensión del Intermediario 353 (41 mg, 0,0774 mmol) y clorhidrato de trans-(3-fluorociclobutil)metanamina (32 mg, 0,232 mmol) en DCM (3 ml) se añadieron DIPEA (0,041 ml, 0,232 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metiliden]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-io (44 mg, 0,116 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El DCM se eliminó y la mezcla se suspendió en acetonitrilo (3 ml) y se calentó a 75 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó para proporcionar un aceite marrón. La purificación por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano luego un gradiente de 10% de MeOH en EtOAc proporcionó el compuesto racémico como un sólido blanco (20 mg, 95% puro, 48% de rendimiento). El compuesto racémico se separó por SFC quiral para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 20% de rendimiento). δ_H (400 MHz, Metanol-d4) 8,32 (s, 1H), 6,88 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,09 (dp, J =

55,8, 6,1 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,51 3,33 (m, 2H), 3,26 (s, 1H), 3,11 - 2,86 (m, 3H), 2,81 (q, J = 10,8 Hz, 1H), 2,57 (ddq, J = 12,7, 8,4, 4,3 Hz, 1H), 2,43 2,25 (m, 3H), 2,25 - 2,12 (m, 3H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 1,96 - 1,81 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 615, RT 1,63 minutos (Método 26). SFC quiral** RT = 4,58 minutos.

** Usando SFC quiral Método 1 con una columna Chiral Art Cellulose SJ.

Ejemplo 281



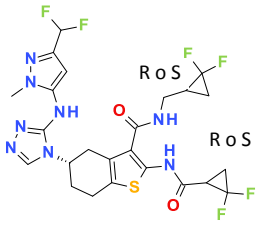
(5S)-2-[[(1S*)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o R]

A una suspensión del Intermediario 353 (95 mg, 0,179 mmol) y clorhidrato de [(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metanamina (68 mg, 0,538 mmol) en DCM (3 ml) se añadieron DIPEA (0,094 ml, 0,538 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metiliden]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-io (102 mg, 0,269 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El DCM se eliminó y la mezcla se disolvió en CH_3CN (3 ml) y se calentó a 50 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó para proporcionar una goma marrón. La purificación por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano luego gradiente de 0-5% de MeOH en EtOAc proporcionó el compuesto racémico (70 mg, 63% de rendimiento). El compuesto racémico se separó usando las

condiciones de SFC (Chiralpak IC, 5 µm 250 x 30 mm, CO_2/(MeOH+ isopropilamina 0,5%) 70/30, 70 g/min, 40 °C, 100 bar) para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 47% de rendimiento. δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,18 (s, 1H), 6,89 (t, J = 73,9 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,76 (td, J = 6,0, 2,6 Hz) y 4,63 (td, J = 6,0, 2,6 Hz, 1H en total), 4,54 (dt, J = 8,9, 4,2 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 13,8, 6,3 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,42 – 3,36 (m, 1H), 3,10 – 2,86 (m, 3H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,41 – 2,30 (m, 2H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,97 – 1,80 (m, 1H), 1,25 (dd, J = 18,7, 6,8 Hz, 2H), 0,90 – 0,69 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 601, RT 2,78 minutos (Método 10). SFC quiral* RT = 18,0 minutos.

* columna CHIRALPAK IC (250 x 4,6 mm 5 µm), 70/30% CO_2/(MeOH+isopropilamina 0,5%) 2,4 ml/min, 100 Bar 40 °C, SFC Berger.

Ejemplo 282 y 283



2 de 4 isómeros

(5S)-2-[(2,2-difluorociclopropanocarbonil)amino]-N-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

* Nota: se desconoce estereoquímica absoluta en resto de difluorociclopropano

A una suspensión de clorhidrato de (2,2-difluorociclopropil)metanamina (84 mg, 0,584 mmol) e intermediario 349 (100 mg, 0,195 mmol) en DCM (3 ml) se

añadieron N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (0,10 ml, 0,584 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metiliden]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-io (111 mg, 0,292 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. Ele DCM se eliminó y la mezcla se disolvió en CH_3CN (2 ml) y se calentó a 40 °C durante 2 horas. La reacción se agitó durante 18 horas adicionales a temperatura ambiente. La purificación por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con un gradiente de 10-50% CH_3CN/H_2O a 100% de CH_3CN [que contiene ácido fórmico 0,1%] proporcionó el compuesto del título como una mezcla de isómeros (56 mg, 47% de rendimiento). La mezcla se separód usando las condiciones de SFC (Chiralpak IB y IC, 5 µm 250 x 30 mm, CO_2/MeOH+isopropilamina 0,5% 85/15 o 70/30, caudal de flujo: 70 g/min, 40 °C, 100 bar) para proporcionar 2 de 4 isómeros posibles.

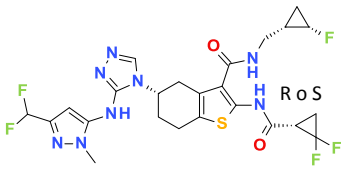
Isómero 1 (5,4 mg, 10% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,09 (s, 1H), 6,62 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,63 – 4,49 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,56 – 3,40 (m, 2H), 3,12 – 2,77 (m, 4H), 2,40 – 2,27 (m, 2H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 2,06 – 1,94 (m, 1H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 1,55 – 1,41 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 603, RT 2,82 minutos (Método 10). SFC quiral** RT = 7,83 minutos.

Isómero 2 (6 mg, 11% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,19 (s, 1H), 6,62 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,62 – 4,50 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,69 – 3,51 (m, 2H), 3,40 – 3,35 (m, 2H), 3,11 – 2,74 (m, 4H), 2,39 – 2,30 (m, 2H), 2,13 – 1,93 (m, 2H), 1,93 – 1,78 (m, 1H), 1,48 (tdd, J = 12,1, 7,8, 4,5 Hz, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 603, RT 2,82 minutos (Método 10). SFC quiral** RT = 6,81 minutos.

** Chiralpak IG (250 mm x 4,6) 5 µm, 70/30% CO_2 (MeOH+isopropilamina 0,5%) 2,4 ml/min, 100 Bar, 40 °C, SFC

BERGER.

Ejemplo 284



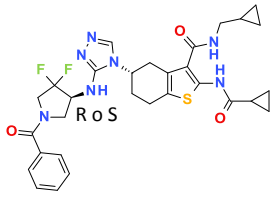
(5S)-2-[[(1S*)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o R]

A una suspensión del Intermediario 349 (99 mg, 0,193 mmol) y clorhidrato de [(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metanaminae (73 mg, 0,578 mmol) en DCM (3 ml) se añadieron DIPEA (0,10 ml, 0,578 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metiliden]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-io (110 mg, 0,289 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El DCM se eliminó y la mezcla se disolvió en CH_3CN (3 ml) y se calentó a 50 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó para proporcionar una goma marrón. La purificación por cromatografía en columna flash eluyendo con 0 a 5% de MeOH en EtOAc gradiente proporcionó el compuesto racémico (65mg, 55% de rendimiento). El compuesto racémico se separó usando condiciones de SFC (Chiralpak IC, 5µm 250 x 30mm, CO_2/(MeOH+isopropilamina 0,5%) 70/30, 70 g/min, 40°C, 100 bar) para proporcionar el compuesto del título (27,4 mg, 40% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,19 (s, 1H), 6,62 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,76 (td, J = 5,9, 2,6 Hz) y 4,63 (td, J = 6,0, 2,6 Hz, 1H en total), 4,60 – 4,49 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66 (dd, J = 13,0, 6,9 Hz, 1H), 3,44 – 3,35 (m, 2H), 3,29 – 3,26 (m, 1H), 3,12 – 3,02

(m, 1H), 3,01 – 2,86 (m, 2H), 2,84 – 2,72 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 2H), 2,12 – 2,00 (m, 1H), 1,92 – 1,82 (m, 1H), 0,87 – 0,67 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 585, RT 2,67 minutos (Método 10). SFC quiral** RT = 12,9 minutos.

** Análisis quiral analítico: CHIRALPAK IC (250 mm x 4,6) 5 µm, 70/30% CO_2/(MeOH+isopropilamina 0,5%) 2,4 ml/min, 100 Bar, 40 °C, SFC Berger

Ejemplo 285

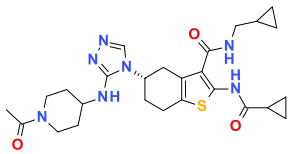


(5S)-5-[3-[[(3S*)-1-benzoil-4,4-difluoro-pirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o R]

A una solución del intermediario 356 (69 mg, 0,14 mmol) en DCM (2 ml) y DMF (0,2 ml) se añadió DIPEA (0,07 ml, 0,41 mmol) y cloruro de benzoílo (0,01 ml, 0,12 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El solvente se eliminó para proporcionar un aceite marrón pálido. La purificación por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en DCM proporcionó el compuesto racémico (58 mg, 70% de rendimiento). Los dos diastereoisómeros se separaron cromatografía quiral en fase inversa (columna Waters Xbridge 100 x 19 mm, 5 µm, 5-95% CH_3CN con NH_4OH 0,2% en agua durante 27,5 minutos) para proporcionar el compuesto del título (15,4 mg, 30% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Cloroformo-d) 11,89 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,51 – 7,32 (m, 5H), 5,97 – 5,60 (2 x m, 1H, rotámeros), 5,04 – 4,48 (m,

2H, rotámeros), 4,35 – 3,79 (m, 4H, rotámeros), 3,77 – 3,46 (m, 1H), 3,39 – 3,09 (m, 3H), 2,95 – 2,76 (m, 3H), 2,35 – 2,11 (m, 2H), 1,65 (tt, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 1,14 – 1,06 (m, 2H), 1,06 – 0,93 (m, 1H), 0,94 – 0,76 (m, 2H), 0,58 – 0,42 (m, 2H), 0,22 (d, J = 4,8 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 610, RT 2,61 minutos (Método 10).

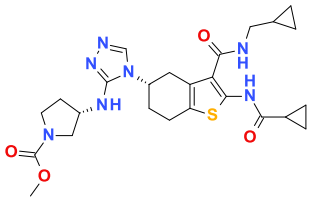
Ejemplo 286



(5S)-5-[3-[(1-acetil-4-piperidil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del intermediario 360 (41 mg, 0,08 mmol) en DCM (3 ml) y DMF (0,2 ml) se añadió DIPEA (0,04 ml, 0,25 mmol) y anhídrido acético (0,01 ml, 0,08 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos. El DCM se eliminó para proporcionar un aceite. La purificación por cromatografía en columna flash eluyendo con gradiente de 0 a 10% de NH3 7 M en MeOH en DCM proporcionó el compuesto del título (41 mg, 89% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,12 (s, 1H), 4,51 – 4,43 (m, 1H), 4,40 – 4,28 (m, 1H), 4,00 – 3,88 (m, 1H), 3,83 – 3,76 (m, 1H), 3,30 – 3,13 (m, 4H), 3,03 – 2,92 (m, 2H), 2,92 – 2,78 (m, 2H), 2,32 – 2,23 (m, 2H), 2,22 – 2,15 (m, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 4H), 1,87 – 1,75 (m, 1H), 1,55 – 1,36 (m, 2H), 1,13 – 1,03 (m, 1H), 1,03 – 0,90 (m, 4H), 0,54 – 0,43 (m, 2H), 0,31 – 0,20 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 526, RT 2,35 minutos (Método 32).

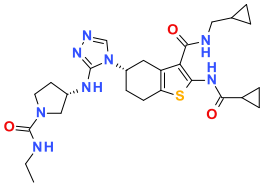
Ejemplo 287



(3S)-3-[[4-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]-1,2,4-triazol-3-il]amino]pirrolidin-1-carboxilato de metilo

A una solución del intermediario 278 (62 mg, 0,07 mmol) en DCM (5 ml) se añadió DIPEA (35 µl, 0,2 mmol) y dicarbonato de dimetilo (5,66 µl, 0,05 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se cargó húmedo directamente en una columna y se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de NH3 7 M en MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como una goma (40 mg). LCMS mostró que es una mezcla de dos productos. Además la purificación por HPLC (Método 4) proporcionó el compuesto del título (2,6 mg, 7% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,16 (s, 1H), 4,44 - 4,34 (m, 1H), 4,34 - 4,24 (m, 1H), 3,77 - 3,70 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,59 - 3,45 (m, 2H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 3,28 - 3,14 (m, 3H), 2,99 - 2,84 (m, 3H), 2,31 - 2,22 (m, 3H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,81 (ddd, J = 12,6, 7,9, 4,6 Hz, 1H), 1,07 (ddd, J = 12,5, 7,6, 4,9 Hz, 1H), 0,97 (ddt, J = 23,8, 5,9, 3,8 Hz, 4H), 0,54 - 0,42 (m, 2H), 0,25 (q, J = 4,6 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 528, RT 2,56 minutos (Método 32).

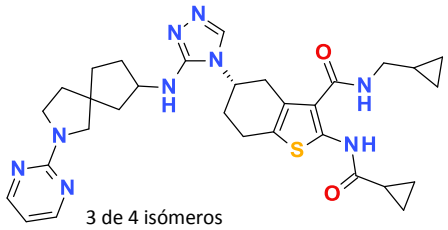
Ejemplo 288



(3S)-3-[[4-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]-1,2,4-triazol-3-il]amino]-N-etil-pirrolidin-1-carboxamida

A una solución del intermediario 278 (30 mg, 0,06 mmol) en DCM (3 ml) se añadió trietilamina (19 mg, 0,19 mmol). La solución se enfrió a 0 °C luego se añadió isocianatometano (3,96 µl, 0,06 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos luego a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó para proporcionar un sólido marrón. La purificación por cromatografía en columna flash eluyendo con gradiente de 0 a 20% de NH3 7 M en MeOH en DCM proporcionó el compuesto del título (25 mg, 68% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,15 (s, 1H), 6,14 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,43 – 4,35 (m, 1H), 4,35 – 4,22 (m, 1H), 3,75 – 3,65 (m, 1H), 3,54 – 3,38 (m, 2H), 3,27 – 3,21 (m, 2H), 3,21 – 3,11 (m, 4H), 3,03 – 2,83 (m, 3H), 2,32 – 2,21 (m, 3H), 2,10 – 2,02 (m, 1H), 1,86 – 1,76 (m, 1H), 1,14 – 1,03 (m, 4H), 1,03 – 0,90 (m, 4H), 0,55 – 0,43 (m, 2H), 0,28 – 0,18 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 541, RT 2,37 minutos (Método 32).

Ejemplos 289, 290 & 291



(5S)-2-ciclopropanoamido-N-(ciclopropilmetil)-5-(3-{[2-(pirimidin-2-il)-2-azaspiro[4,4]nonan-7-il]amino}-4H-1,2,4-triazol-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del intermediario 364 (200 mg, 0,38 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se introdujo diisopropiletilamina (148 mg, 1,14 mmol) y 2-cloropirimidina (58 mg, 0,49 mmol, se redisolvió en N,N-dimetilformamida [1 ml]). La solución resultante se calentó a 110 °C durante 2 horas, se concentró al vacío y el residuo se suspendió en una mezcla de acetonitrilo/agua/DMSO (95:5:5 ratio, 3 ml). El sólido insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se purificó por cromatografía LC-preparativa aquiral de bajo pH (Método 3) para suministrar el compuesto del título (100 mg a 93% de pureza por LCMS-UV_{215}, 0,155 mmol) como una mezcla de cuatro diastereómeros. Separación del diastereómero por cromatografía quiral (Cellulose 4 [columna 25 cm] con 100% de metanol seguido por una Chiralcel-OD [columna 25 cm] usando 1:1 metanol/etanol) suministró los cuatro diastereómeros (tres se informan a continuación):

Ejemplo 289 - Pico 2 dem la separación inicial en la columna de celulosa (5,5 mg, 2% de rendimiento).□□$_H$ [500 MHz, d_4-Metanol] 8,27 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 6,56 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,43 - 4,35 (m, 1H), 4,20 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 3,64 - 3,54 (m, 2H), 3,51 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,30 – 3,26 (m, 1H), 3,23 (dd, J = 15,1, 4,9 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 2,97 (dt, J = 17,5, 9,1 Hz, 2H), 2,87 (td, J = 16,4, 5,1 Hz, 1H), 2,31 – 2,23 (m, 3H), 2,20 (dd, J = 13,3, 7,3 Hz, 1H), 2,01 -1,92 (m, 2H), 1,85 - 1,77 (m, 2H), 1,76 - 1,67 (m, 3H), 1,11 - 1,04 (m, 1H), 1,01 - 0,97 (m, 2H), 0,97 - 0,93 (m, 2H), 0,51 – 0,46 (m, 2H), 0,24 (q, J = 4,7 Hz, 2H). LCMS [M+H]+ 602, RT 1,94 min (Método 10). LC* quiral RT = 34,12 minutos.

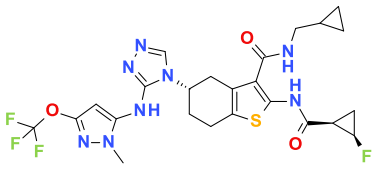
Ejemplo 290 - Pico 1 de la separación inicial en la columna de celulosa y pico 2 en la columna Chiralcel-OD (7,1 mg, 3% de rendimiento). $\square_H$ [500, d_4-Metanol] 8,29 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 6,57 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,43 – 4,30 (m, 1H), 4,18 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 3,56 (tt, J = 11,1, 5,5 Hz, 2H), 3,48 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,43 (d, J =10,7 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 13,8, 7,1 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 15,3, 5,0 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 13,8, 6,9 Hz, 1H), 2,95 (dt, J = 15,3, 7,8 Hz, 2H), 2,87 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,30 - 2,20 (m, 4H), 2,00 (tq, J = 9,6, 5,2 Hz, 2H), 1,87 - 1,70 (m, 4H), 1,65 (dd, J = 13,2, 7,4 Hz, 1H), 1,06 (dt, J = 12,0, 6,2 Hz, 1H), 1,01 – 0,90 (m, 4H), 0,47 (q, J = 5,2 Hz, 2H), 0,23 (q, J = 4,8 Hz, 2H); LCMS $[M+H]^+$ 602, RT 1,94 min (Método 10) LC* quiral* RT = 6,46 minutos.

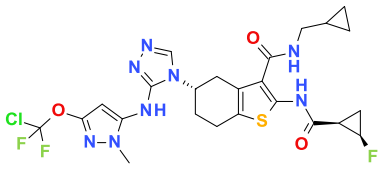
Ejemplo 291 Pico 1 de la separación inicial en la columna de celulosa y pico 1 en la columna Chiralcel-OD (1,1 mg, 0,5% de rendimiento). $\square_H$ [500 MHz, d_4-Metanol] 8,29 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 6,58 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,43 – 4,32 (m, 1H), 4,19 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 3,58 (tq, J = 8,7, 4,1 Hz, 2H), 3,48 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 15,1, 5,1 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 2,99 - 2,93 (m, 2H), 2,88 (dt, J = 16,2, 4,5 Hz, 1H), 2,31 – 2,22 (m, 4H), 2,07 – 1,95 (m, 2H), 1,87 – 1,70 (m, 4H), 1,66 (dd, J = 13,3, 7,4 Hz, 1H), 1,11 - 1,06 (m, 1H), 1,02 – 0,97 (m, 2H), 0,95 (dt, J = 7,9, 3,0 Hz, 2H), 0,52 – 0,46 (m, 2H), 0,28 – 0,23 (m, 2H); LCMS $[M+H]^+$ 602, RT 1,97 min (Método 10). LC* quiral* RT = 5,02 minutos.

* Análisis quiral usando Columna Cellulose 4 - 4,6 x 250 mm, 5 µm, caudal de flujo 0,3 ml/min eluyendo con metanol, tiempo de corrida de 50 minutos en un Waters 2795

** Análisis quiral usando Columna Chiralcel OD - 4,6 x 250 mm, 5 µm, caudal de flujo 1 ml/min eluyendo con 1:1 etanol/metanol, tiempo de corrida de 15 minutos en un Waters 2795

Ejemplos 292 y 293





(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometoxi)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (292) & (5S)-5-[3-[[5-[cloro(difluoro)metoxi]-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (293)

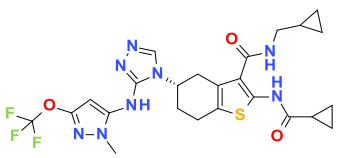
Una solución de hidrazida fórmica (33 mg, 0,56 mmol) en etanol (3 ml) se introdujo en una porción a una mezcla 2:1 de intermediarios 378 y 379 respectivamente (122 mg, 0,14 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos luego a 30 °C durante 60 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, solución acuosa de carbonato de sodio 1 M (0,60 ml, 0,6 mmol) se introdujo en una porción y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, se lavó la torta de filtración con etanol (4 ml). Después de la concentración de los filtrados combinados al vacío, el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con 1:1

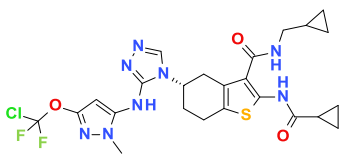
cloroformo/isopropanol (10 ml). Todos los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron a través de un lecho poco profundo de kieselguhr. Después de la concentración del filtrado al vacío, el residuo se purificó por HPLC (Método 3) para proporcionar los compuestos del título:

Ejemplo 292 (4,9 mg, 6% de rendimiento). $\square_H$ (500 MHz, d-Cloroformo) 12,11 (s, 1H), 9,92 – 8,40 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,78 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,79 (dtd, J = 64,8, 6,0, 4,3 Hz, 1H), 4,63 (td, J = 10,5, 10,0, 5,5 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,40 (dd, J = 14,7, 5,1 Hz, 1H), 3,33 – 3,21 (m, 2H), 3,00 – 2,78 (m, 3H), 2,35 (ddd, J = 18,4, 9,1, 5,7 Hz, 1H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 2H), 1,30 – 1,20 (m, 1H), 1,02 (dtd, J = 10,3, 7,6, 3,7 Hz, 1H), 0,56 – 0,49 (m, 2H), 0,23 (q, J = 4,8 Hz, 2H); LCMS $[M+H]^+$ 583, RT 2,90 min (Método 10).

Ejemplo 293 (0,5 mg, 0,5% de rendimiento). $\square_H$ (500 MHz, d-Cloroformo) 12,15 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,80 – 5,69 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,89 – 4,72 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,44 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,34 – 3,22 (m, 2H), 3,01 – 2,79 (m, 3H), 2,44 – 2,31 (m, 1H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 1,96 (td, J = 7,2, 3,9 Hz, 1H), 1,93 – 1,87 (m, 1H), 1,31 – 1,21 (m, 1H), 1,08 – 0,97 (m, 1H), 0,56 – 0,49 (m, 2H), 0,24 (q, J = 5,1 Hz, 2H); LCMS $[M+H]^+$ 599/601, RT 2,99 min (Método 10).

Ejemplos 294 y 295





(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-

[3-[[2-metil-5-(trifluorometoxi)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (294) &
(5S)-5-[3-[[5-[cloro(difluoro)metoxi]-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (295)

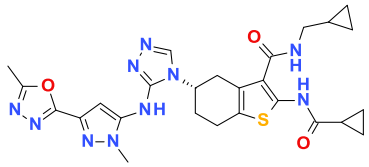
Una solución de hidrazida fórmica (35 mg, 0,57 mmol) en etanol (3 ml) se introdujo en una porción a una mezcla de los Intermediarios 382 y 383 (121 mg, 0,18 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La solución acuosa de carbonato de sodio 1 M (0,57 ml, 0,57 mmol) se introdujo en una porción y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, luego el residuo se diluyó con agua (10 ml) y el sólido precipitado se recolectó por filtración y se lavó con agua (3 ml). La purificación del sólido por HPLC eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (con 0,1% ácido fórmico) en agua (con 0,1% ácido fórmico) proporcionó los compuestos del título:

Ejemplo 294 (9,7 mg, 9% de rendimiento). δ_H (500 MHz, d-Cloroformo) 11,98 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,79 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,66 – 4,56 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,37 (dd, J = 14,6, 4,8 Hz, 1H), 3,33 – 3,21 (m, 2H), 2,96 - 2,87 (m, 2H), 2,82 (dt, J = 16,8, 5,1 Hz, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,28 – 2,19 (m, 1H), 1,67 (td, J = 7,9, 4,0 Hz, 1H), 1,10 (h,J = 4,6 Hz, 2H), 1,03 (dddd, J = 15,1, 12,3, 7,5, 4,9 Hz, 1H), 0,92 (dt, J = 7,8, 3,7 Hz, 2H), 0,56 – 0,49 (m, 2H), 0,23 (q, J = 4,7 Hz, 2H); δ_F (376 MHz, d-cloroformo, H-desacoplado) -58,93; LCMS $[M+H]^+$ 565, RT 3,06 min (Método 10).

Ejemplo 295 (3,2 mg, 3% de rendimiento). δ_H (500 MHz, d-

Cloroformo) 12,03 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,75 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,65 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,41 (dd,J = 14,7, 4,8 Hz, 1H), 3,34 – 3,21 (m, 2H), 2,95 - 2,89 (m, 2H), 2,82 (dt, J = 16,9, 5,4 Hz, 1H), 2,40 - 2,33 (m, 1H), 2,28 – 2,19 (m, 1H), 1,68 (ddd, J = 12,5, 8,0, 4,6 Hz, 1H), 1,12 (ddd, J = 7,0, 4,3, 3,0 Hz, 2H), 1,03 (tt, J = 7,9, 5,1 Hz, 1H), 0,96 – 0,89 (m, 2H), 0,57 – 0,48 (m, 2H), 0,24 (q, J = 4,7 Hz, 2H); $\square_F$ (376 MHz, d-cloroformo, H-desacoplado) -27,10; LCMS $[M+H]^+$ 581/583, RT 3,16 min (Método 10).

Ejemplo 296

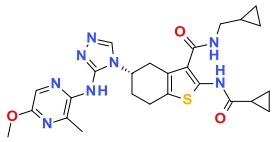


(5S)-2-ciclopropanoamido-N-(ciclopropilmetil)-5-(3-{[1-metil-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino}-4H-1,2,4-triazol-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del intermediario 388 (240 mg, 0,41 mmol) en metanol (16 ml) se introdujo hidrazida fórmica (111 mg, 1,84 mmol). Después de 40 minutos a temperatura ambiente, se introdujo la solución acuosa de carbonato de sodio 1 M (1,5 ml, 1,5 mmol) y la solución se agitó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se suspendió en agua (8 ml) y se extrajo con una mezcla de tetrahidrofurano y acetato de etilo (1:1, 3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se adsorbió en sílice al vacío y el material cargado en seco se purificó

parcialmente por cromatografía en columna flash (diclorometano que contiene 0-5% de metanol y 0-3% de amoníaco 7 M en metanol). El producto de la cromatografía en columna flash también se purificó por HPLC (Método 2) para suministrar el compuesto del título (35 mg, 15% de rendimiento) $\square_H$ (500 MHz, d_4-metanol) 8,15 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,62 - 4,53 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,37 – 3,32 (m, 1H), 3,27 (dd, J = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 15,4, 9,2 Hz, 1H), 2,98 (dt, J = 16,0, 8,0 Hz, 1H), 2,90 (dt, J = 17,1, 4,6 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,39 - 2,31 (m, 2H), 1,81 (ddd, J = 12,6, 7,9, 4,7 Hz, 1H), 1,12 – 1,02 (m, 1H), 1,02 – 0,97 (m, 2H), 0,94 (ddt, J = 7,5, 4,7, 2,2 Hz, 2H), 0,52 – 0,43 (m, 2H), 0,28 – 0,21 (m, 2H); LCMS $[M+H]^+$ 563, RT 2,41 min (Método 10).

Ejemplo 297

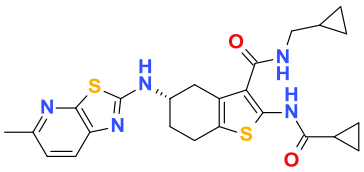


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-metoxi-3-metil-pirazin-2-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del Intermediario 390 (180 mg, 0,349 mmol) en DMF (3,5 ml) bajo nitrógeno se añadió hidrazida del ácido fórmico (63 mg, 1,1 mmol) y cloruro mercúrico (114 mg, 0,419 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de trietilamina (0,15 ml, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó a 60 ˚C durante 3 horas. Se añadió cloruro mercúrico adicional (114 mg, 0,419 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas adicionales a 60 ˚C. La mezcla se enfrió a r.t. y se

diluyó con MeCN (15 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeCN (20 ml). El filtrado se concentró al vacío para producir el producto bruto que se disolvió en 5% de MeOH en DCM (50 ml), se lavó con agua (30 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 5% de MeOH en DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron al vacío para proporcionar producto bruto que se purificó por HPLC de fase inversa para suministrar el compuesto del título (27 mg, 15% de rendimiento). δ_H (400 MHz, d-Cloroformo) 12,13 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,95 - 5,86 (m, 1H), 4,90 - 4,77 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,56 (dd, J = 14,9, 5,5 Hz, 1H), 3,33 - 3,25 (m, 2H), 3,06 - 2,91 (m, 2H), 2,86 (dt, J = 16,8, 5,2 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,49 - 2,38 (m, 1H), 2,35 - 2,25 (m, 1H), 1,71 (tt, J = 8,2, 4,5 Hz, 1H), 1,18 - 1,12 (m, 2H), 1,11 - 0,99 (m, 1H), 0,98 - 0,91 (m, 2H), 0,56 - 0,48 (m, 2H), 0,28 - 0,20 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 523, RT 1,93 minutos (Método 26).

Ejemplo 298

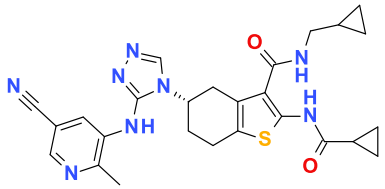


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(5-metiltiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Cloruro de metansulfonilo (0,042 ml, 0,54 mmol) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 392 (255 mg, 0,493 mmol) y trietilamina (0,21 ml, 1,5 mmol) en DCM (4,9 ml) a 0 °C y bajo nitrógeno. La reacción se agitó con calentamiento a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La

reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron al vacío. Este material se disolvió en DMF (2,5 ml) y se añadió hidrazida del ácido fórmico (33 mg, 0,54 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron agua (20 ml) y DCM (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexanos luego 0% a 20% de MeOH en EtOAc) para suministrar el compuesto del título (78 mg, 33% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 11,11 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,28 – 4,10 (m, 1H), 3,25 – 3,05 (m, 3H), 2,87 – 2,62 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,20 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,81 (m, 2H), 1,08 – 0,93 (m, 1H), 0,92 – 0,75 (m, 4H), 0,42 – 0,31 (m, 2H), 0,24 – 0,12 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 482, RT 2,19 minutos (Método 26).

Ejemplo 299

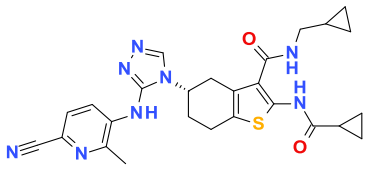


(5S)-5-[3-[(5-ciano-2-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-

4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una solución de cloruro de metansulfonilo (0,043 ml, 0,55 mmol) en DCM (1,0 ml) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 394 (254 mg, 0,498 mmol) y trietilamina (0,21 ml, 1,5 mmol) en DCM (4,0 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. La reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron al vacío. Este material se disolvió en DMF (2,5 ml) y se añadió hidrazida del ácido fórmico (45 mg, 0,75 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió agua (1,2 ml) seguido por carbonato de sodio (158 mg, 1,49 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a 45 °C. Luego se añadieron agua (10 ml) y DCM (10 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró al vacío y se redisolvió en 5% de MeOH en DCM (50 ml). Se añadieron la capa acuosa inicial y agua adicional (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 5% de MeOH en DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto que se purificó usando HPLC (Método 5) para proporcionar el compuesto del título (155 mg, 60% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 11,25 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,46 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,62 – 4,45 (m, 1H), 3,21 – 2,94 (m, 4H), 2,91 – 2,78 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,35 – 2,13 (m, 2H), 2,00 – 1,86 (m, 1H), 1,05 – 0,91 (m, 1H), 0,91 – 0,76 (m, 4H), 0,39 – 0,26 (m, 2H), 0,22 – 0,10 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 517, RT 1,69 minutos (Método 26).

Ejemplo 300

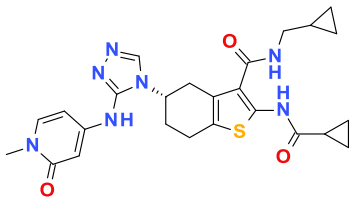


(5S)-5-[3-[(6-ciano-2-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una solución de cloruro de metansulfonilo (0,068 ml, 0,88 mmol) en DCM (1,0 ml) se añadió gota a gota A una solución del intermediario 396 (421 mg, 0,795 mmol) y trietilamina (0,33 ml, 2,4 mmol) en DCM (7 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 horas. La reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron al vacío. Este material se disolvió en DMF (4,0 ml) y se añadió hidrazida del ácido fórmico (72 mg, 1,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió agua (2 ml) seguido por carbonato de sodio (253 mg, 2,39 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a 45 °C. Luego se añadieron agua (10 ml) y DCM (10 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró al vacío y se redisolvió en 5% de MeOH en DCM (50 ml). Se añadieron la capa acuosa inicial y agua adicional(20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 5% de MeOH en DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto que se purificó usando HPLC (método 5) para proporcionar el compuesto del título (181

mg, 44% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 11,18 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,59 – 4,40 (m, 1H), 3,18 – 2,92 (m, 4H), 2,89 – 2,76 (m, 2H), 2,51 (obs. s, 3H), 2,34 – 2,09 (m, 2H), 2,00 – 1,81 (m, 1H), 1,00 – 0,89 (m, 1H), 0,89 – 0,77 (m, 4H), 0,40 – 0,25 (m, 2H), 0,21 – 0,10 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 517, RT 1,75 minutos (Método 26).

Ejemplo 301

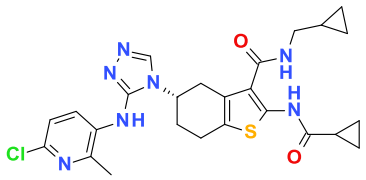


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(1-metil-2-oxo-4-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una solución de cloruro de metansulfonilo (0,055 ml, 0,71 mmol) en DCM (1,0 ml) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 398 (320 mg, 0,641 mmol) y trietilamina (0,27 ml, 1,9 mmol) en DCM (5,2 ml) a 0 °C y bajo nitrógeno. La reacción se agitó a 0 °C durante 45 min. La reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 5% de MeOH en DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron al vacío. A este material se añadió MeOH (3,2 ml), MeCN (3,2 ml) e hidrazida del ácido fórmico (42 mg, 0,71 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 45 min. Se añadió agua (1,6 ml) y la reacción se agitó durante 30 min adicionales a temperatura ambiente antes de añadir

DCM (1,6 ml) y luego se agitó a temperatura ambiente durante otra 1 hora 15 min. Se añadió más hidrazida del ácido fórmico (116 mg, 1,92 mmol) y se agitó durante 16,5 horas adicionales a temperatura ambiente antes de añadir carbonato de sodio (204 mg, 1,92 mmol) y se agitó durante 4 h a 45 °C. Se añadieron agua (20 ml) y 5% de MeOH en DCM (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 5% de MeOH en DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 20% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (76 mg, 23% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 11,26 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,69 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 4,57 – 4,42 (m, 1H), 3,32 (s, 4H), 3,22 – 2,75 (m, 6H), 2,33 – 2,11 (m, 2H), 2,00 – 1,87 (m, 1H), 1,06 – 0,91 (m, 1H), 0,91 – 0,74 (m, 4H), 0,41 – 0,28 (m, 2H), 0,23 – 0,09 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 508, RT 1,51 minutos (Método 26).

Ejemplo 302



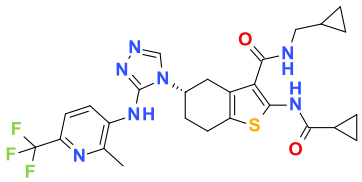
(5S)-5-[3-[(6-cloro-2-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una solución de cloruro de metansulfonilo (0,073 ml, 0,94

mmol) en DCM (1,0 ml) se añadió gota a gota A una solución del intermediario 400 (459 mg, 0,851 mmol) y trietilamina (0,35 ml, 2,5 mmol) en DCM (7,5 ml) a 0 °C y bajo nitrógeno. La reacción se agitó a 0 °C durante 45 min. Se añadió cloruro de metansulfonilo adicional (0,023 ml, 0,30 mmol) y la reacción se agitó durante 15 min adicionales a 0 °C antes de añadir hidrazida del ácido fórmico (153 mg, 2,55 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas adicionales y luego a 40 °C durante otra 1,5 hora. La reacción se diluyó con 5% de MeOH en DCM (50 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 5% de MeOH en DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron al vacío. A este material se añadieron MeOH (4,3 ml), agua (2,1 ml), MeCN (4,3 ml), hidrazida del ácido fórmico (153 mg, 2,55 mmol) y carbonato de sodio (361 mg, 3,40 mmol). La reacción se agitó durante 15 h a 45 °C. Se añadieron agua (20 ml) y 5% de MeOH en DCM (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 5% de MeOH en DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 20% de MeOH en DCM) también seguido por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 20% de MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (114 mg, 25% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 11,22 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 – 7,63 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,60 – 4,38 (m, 1H), 3,21 – 2,91 (m, 4H), 2,91 – 2,77 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,30 – 2,13 (m, 2H),

1,99 – 1,85 (m, 1H), 1,03 – 0,91 (m, 1H), 0,91 – 0,77 (m, 4H), 0,39 – 0,28 (m, 2H), 0,22 – 0,12 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 526, RT 1,95 minutos (Método 26).

Ejemplo 303

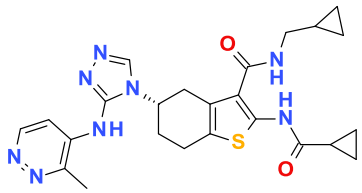


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una solución de cloruro de metansulfonilo (0,048 ml, 0,62 mmol) en DCM (1,0 ml) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 402 (348 mg, 0,568 mmol, 90% en masa) y trietilamina (0,24 ml, 1,7 mmol) en DCM (4,7 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 45 min. Cloruro de metansulfonilo adicional (0,009 ml, 0,1 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió gota a gota y la reacción se agitó durante 20 min adicionales a 0 °C antes de añadir hidrazida del ácido fórmico (102 mg, 1,70 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas adicionales. La reacción se diluyó con 5% de MeOH en DCM (50 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 5% de MeOH en DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron al vacío. A este material se añadieron MeOH (3,0 ml), agua (1,5 ml), MeCN (3 ml) y carbonato de sodio (255 mg, 2,41 mmol). La reacción se agitó durante 16 h a 45 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente luego agua

(20 ml) y 5% de MeOH en DCM (50 ml) se añadieron y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 5% de MeOH en DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 20% de MeOH en DCM) también seguido por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 20% de MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (97 mg, 31% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 11,19 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,78 – 7,67 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,64 – 4,42 (m, 1H), 3,19 – 2,91 (m, 4H), 2,91 – 2,77 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,35 – 2,10 (m, 2H), 1,98 – 1,82 (m, 1H), 1,01 – 0,89 (m, 1H), 0,91 – 0,78 (m, 4H), 0,37 – 0,24 (m, 2H), 0,22 – 0,10 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 560, RT 2,20 minutos (Método 26).

Ejemplo 304



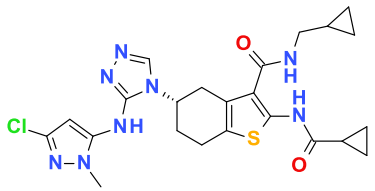
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3-metilpiridazin-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Cloruro de metansulfonilo (0,027 ml, 0,35 mmol) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 404 (152 mg, 0,314 mmol) y trietilamina (0,13 ml, 0,93 mmol) en DCM (3,2 ml) a 0 °C y bajo nitrógeno. La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y luego a temperatura ambiente durante 1,5

horas adicionales. Se añadió hidrazida del ácido fórmico (57 mg, 0,94 mmol) como una solución en DMF (1,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadir hidrazida del ácido fórmico adicionales (57 mg, 0,94 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. La reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml), luego salmuera (20 ml), se pasó a través de un cartucho de separación de fase y se concentró al vacío. A este material se añadieron DMF (0,5 ml) y carbonato de sodio (73 mg, 0,69 mmol). La reacción se agitó durante 15,5 h a 45 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente luego se filtró, el filtro se lavó con DCM (20 ml). El filtrado se recolectó y se lavó con agua (2 x 20 ml), luego salmuera (20 ml), se pasó a través de un cartucho de separación de fase y se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto. Los lavados de agua combinados también se concentraron al vacío para proporcionar producto bruto adicional. El producto bruto combinado se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 20% de MeOH en DCM) también seguido por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 40% de MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 10% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 12,95 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,65 – 4,53 (m, 1H), 3,21 – 2,94 (m, 4H), 2,86 – 2,77 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,23 – 2,15 (m, 2H), 1,97 – 1,89 (m, 1H), 1,02 – 0,92 (m, 1H), 0,90 – 0,75 (m, 4H), 0,35 – 0,29 (m, 2H), 0,18 –

0,12 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 493, RT 1,68 minutos (Método 26).

Ejemplo 305

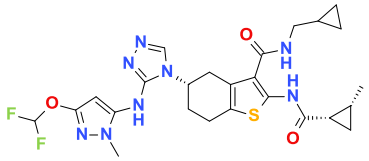


(5S)-5-[3-[(5-cloro-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del Intermediario 405 (258 mg, 0,509 mmol) en DMF (3,6 ml) bajo nitrógeno se añadieron hidrazida del ácido fórmico (92 mg, 1,5 mmol) y cloruro mercúrico (190 mg, 0,697 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 min antes de la adición de trietilamina (0,21 ml, 1,5 mmol) y la mezcla se agitó a 80 ˚C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a r.t. y se diluyó con MeCN (20 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeCN (25 ml). El filtrado se concentró al vacío para producir el producto bruto que se disolvió en 5% de MeOH en DCM (50 ml), se lavó con agua (30 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 5% de MeOH en DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 10% de MeOH en DCM). Las fracciones que contienen el producto se concentraron al vacío y se disolvieron en MeOH (4 ml), se añadió QuadraSil® MTU (500 mg) y la suspensión se agitó a 40 ˚C durante 2,5 h antes de

filtrar y se lavó con MeOH (2 x 5 ml). El filtrado se concentró al vacío y también se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 20% de MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (103 mg, 39% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) (contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,7:0,3) 12,07 (s, 0,7H), 11,29 – 11,15 (m, 1H), 8,79 (s, 0,3H), 8,41 (s, 0,3H), 8,21 (s, 0,7H), 7,82 – 7,66 (m, 1H), 6,21 (s, 0,3H), 5,96 (s, 0,7H), 4,53 – 4,34 (m, 1H), 3,63 (s, 0,9H), 3,53 (s, 2,1H), 3,23 – 3,04 (m, 3H), 3,03 – 2,76 (m, 3H), 2,33 – 2,12 (m, 2H), 1,99 – 1,87 (m, 1H), 1,08 – 0,94 (m, 1H), 0,92 – 0,78 (m, 4H), 0,41 – 0,32 (m, 2H), 0,23 – 0,15 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 515, RT 1,80 minutos (Método 26).

Ejemplo 306

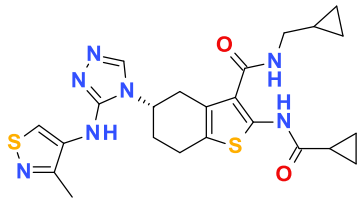


(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2R)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Ácido (1S,2R)-2-metilciclopropano-1-carboxílico (13 mg, 0,13 mmol) como una solución en DCM (0,6 ml) seguido por 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido (0,14 ml, 0,24 mmol, solución 50% en masa en EtOAc) se añadieron a una solución del intermediario 436 (72 mg, 0,12 mmol) y piridina (0,047 ml, 0,58 mmol) en DCM (2,3 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 17 horas, se dejó fundir el baño de hielo y calentar la reacción a

temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml) y la reacción se agitó durante 5 min adicionales. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NH_4Cl (15 ml), se pasó a través de un cartucho de separación de fase, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 100% de EtOAc en isohexanos luego 0% a 20% de MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (34 mg, 54% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) (contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,7:0,3) 12,05 (s, 0,7H), 11,26 (s, 1H), 8,76 (s, 0,3H), 8,41 (s, 0,3H), 8,21 (s, 0,7H), 7,68 (s, 1H), 7,21 (t, J = 74,2 Hz, 0,3H), 7,15 (t, J = 74,2 Hz, 0,7H), 5,92 (s, 0,3H), 5,67 (s, 0,7H), 4,45 (s, 1H), 3,58 (s, 0,9H), 3,50 (s, 2,1H), 3,23 – 3,04 (m, 3H), 3,04 – 2,92 (m, 1H), 2,92 – 2,76 (m, 2H), 2,29 – 2,13 (m, 2H), 1,94 (td, J = 8,2, 5,3 Hz, 1H), 1,39 – 1,26 (m, 1H), 1,09 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,05 – 0,96 (m, 2H), 0,85 – 0,77 (m, 1H), 0,43 – 0,29 (m, 2H), 0,23 – 0,12 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 561, RT 1,76 minutos (Método 25).

Ejemplo 307



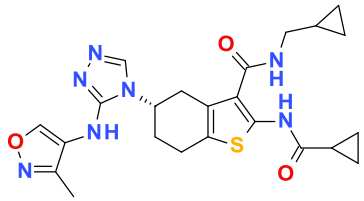
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3-metilisotiazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una solución de cloruro de metansulfonilo (0,076 ml, 0,98

mmol) en DCM (1 ml) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 407 (393 mg, 0,803 mmol) y trietilamina (0,37 ml, 2,6 mmol) en DCM (8 ml) a 0 °C y bajo nitrógeno. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora 10 min. Se añadió cloruro de metansulfonilo adicional (0,014 ml, 0,18 mmol) como una solución en DCM (1 ml) y la reacción se agitó a 0 °C durante 10 min adicionales. La reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 5% de MeOH en DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron al vacío. A este material se añadieron MeOH (4,5 ml), MeCN (4,5 ml) e hidrazida del ácido fórmico (81 mg, 1,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió DMF (2,2 ml) y la reacción se agitó durante 1,5 horas adicionales a temperatura ambiente. Se añadió agua (2,2 ml) seguido por carbonato de sodio (284 mg, 2,68 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a 45 °C. La reacción se concentró al vacío y se redisolvió en 5% de MeOH en DCM (50 ml). Se añadió agua (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 5% de MeOH en DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 20% de MeOH en DCM) también seguido por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 40% de MeOH en EtOAc) y luego HPLC (Método 5) para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 8% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 11,25 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,73 (t, J =

5,7 Hz, 1H), 4,64 – 4,50 (m, 1H), 3,23 – 2,91 (m, 4H), 2,91 – 2,78 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,31 – 2,14 (m, 2H), 1,94 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 1,06 – 0,92 (m, 1H), 0,91 – 0,78 (m, 4H), 0,42 – 0,27 (m, 2H), 0,23 – 0,10 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 498, RT 1,79 minutos (Método 26).

Ejemplo 308

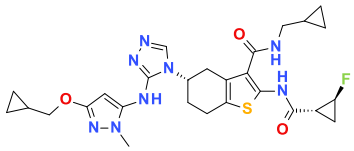


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3-metilisoxazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del Intermediario 409 (313 mg, 0,614 mmol, 93% en masa) en DMF (4,3 ml) bajo nitrógeno se añadieron hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (111 mg, 1,84 mmol) y cloruro mercúrico [7487-94-7] (201 mg, 0,734 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 min antes de la adición de trietilamina (0,26 ml, 1,9 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4,5 horas. La mezcla se enfrió a r.t. y se diluyó con MeCN (20 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeCN (25 ml). El filtrado se concentró al vacío para producir el producto bruto que se disolvió en 5% de MeOH en DCM (50 ml), se lavó con agua (30 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 5% de MeOH en DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho de separación de fase y se concentraron al vacío. El producto bruto se disolvió en MeOH (6 ml) y MeCN (3 ml), se añadió QuadraSil® MTU (600 mg) y la suspensión se agitó a 40 °C

durante 4,5 h antes de filtrar y se lavó con MeOH (2 x 5 ml). El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 20% de MeOH en DCM) seguido por cromatografía en columna flash en sílice (elución por gradiente con 0% a 20% de MeOH en EtOAc) y luego por SFC para proporcionar el compuesto del título (83 mg, 28% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 11,26 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,72 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,62 – 4,48 (m, 1H), 3,21 – 3,03 (m, J = 6,3 Hz, 3H), 3,03 – 2,79 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,26 – 2,13 (m, 2H), 1,99 – 1,88 (m, 1H), 1,06 – 0,95 (m, 1H), 0,92 – 0,80 (m, 4H), 0,40 – 0,29 (m, 2H), 0,23 – 0,13 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 482, RT 1,64 minutos (Método 26).

Ejemplo 309

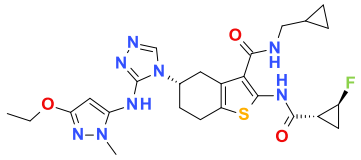


(5S)-5-[3-[[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del intermediario 415 (160 mg, 0,285 mmol) y trietilamina (87 mg, 0,86 mmol) en CH_2Cl_2 (2,9 ml) a 0 °C se añadió cloruro de metansulfonilo (36 mg, 0,32 mmol). Después de 10 min la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (5 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases, y se

concentraron al vacío. El material bruto se disolvió en DMF (1,4 ml), se añadió hidrazida del ácido fórmico (19 mg, 0,31 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadieron agua (0,71 ml) y Na_2CO_3 (91 mg, 0,86 mmol), y la solución se agitó a 45 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 60 ml), se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía flash [metanol/CH_2Cl_2 (0-10%)] seguido por HPLC para suministrar el compuesto del título (33 mg, 29% de rendimiento). δ_H (400 MHz, d- DMSO) 11,82 (s, 0,5H), 11,22 (s, 0,5H), 11,18 (s, 0,5H), 8,54 (s, 0,5H), 8,37 (s, 0,5H), 8,15 (s, 0,5H), 7,89 (t, J = 5,8 Hz, 0,5H), 7,86 (t, J = 5,8 Hz, 0,5H), 5,54 (s, 0,5H), 5,36 (s, 0,5H), 4,90 (d, J = 65,1 Hz, 1H), 4,48-4,36 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 2H), 3,48 (s, 1,5H), 3,42 (s, 1,5H), 3,19-3,06 (m, 3H), 2,98-2,79 (m, 3H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,28-2,12 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,30-1,14 (m, 2H), 1,05-0,95 (m, 1H), 0,55-0,50 (m, 2H), 0,39-0,35 (m, 2H), 0,30-0,25 (m, 2H), 0,21-0,17 (m, 2H). LCMS $(M+H)^+$ 569, RT 1,74 (Método 25).

Ejemplo 310

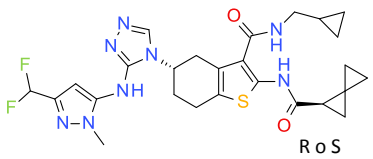


(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-etoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-

tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución agitada del Intermediario 421 (141 mg, 0,264 mmol) y trietilamina (0,11 mmol, 0,80 mmol) en CH_2Cl_2 (2,8 ml) a 0 °C se añadió cloruro de metansulfonilo (33 mg, 0,29 mmol). Después de 10 min la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (5 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 ml) y los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron al vacío. El material bruto se disolvió en DMF (1,4 ml), se añadió hidrazida del ácido fórmico (17 mg, 0,29 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h 15 min. A la mezcla de reacción se añadieron agua (0,7 ml) y Na_2CO_3 (84 mg, 0,79 mmol), y la solución se agitó a 45 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 60 ml), se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía flash (0-10% de metanol en CH_2Cl_2) seguido por HPLC para suministrar el compuesto del título (21 mg, 15% de rendimiento). δ_H (400 MHz, d- DMSO) 11,82 (s, 0,5H), 11,20 (br. s, 1H), 8,54 (s, 0,5H), 8,37 (s, 0,5H), 8,15 (s, 0,5H), 7,88 (br. s, 1H), 5,54 (s, 0,5H), 5,37 (s, 0,5H), 4,89 (d, J = 65,2 Hz, 1H), 4,46-4,35 (m, 1H), 4,07-4,00 (m, 2H), 3,49 (s, 1,5H), 3,42 (s, 1,5H), 3,18-3,06 (m, 3H), 2,97-2,78 (m, 3H), 2,68-2,53 (m, 1H), 2,27-2,12 (m, 2H), 1,62-1,47 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 4H), 1,05-0,96 (m, 1H), 0,41-0,34 (m, 2H), 0,22-0,16 (m, 2H). LCMS $(M-H)^-$ 541, RT 1,59 (Método 25)

Ejemplo 311



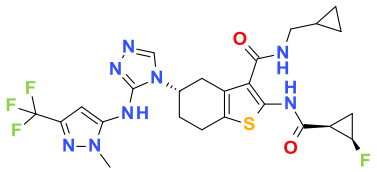
(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2R*)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o S]

Intermediario 426 (35,0 mg, 0,062 mmol) se separó por SFC quiral (eluyendo con CO_2:etanol 75:25 + isopropilamina 0,5%, usando la columna Chiralcel OD-H 25 cm a 50 ml/min) para proporcionar el compuesto del título:

Pico 2 (7,6 mg, 21% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,18 (s, 1H), 6,61 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,61 – 4,49 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,39 – 3,33 (m, 1H), 3,28 – 3,24 (m, 1H), 3,20 – 3,12 (m, 1H), 3,12 – 3,05 (m, 1H), 3,02 – 2,85 (m, 2H), 2,41 – 2,30 (m, 2H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 1,56 – 1,45 (m, 2H), 1,11 – 1,04 (m, 2H), 1,03 – 0,88 (m, 3H), 0,54 – 0,41 (m, 2H), 0,30 – 0,19 (m, 2H. LCMS $[M+H]^+$ 557, RT 2,97 minutos (Método 10). SFC quiral** RT = 14,41 minutos.

** Análisis quiral usando la columna CHIRALPAK AD (4,6 x 250 mm 5 µm), caudal de flujo 2,4 ml/min, eluyendo con 75:25% CO_2:(EtOH + isopropilamina 0,5%), tiempo de corrida de 20 minutos en un SFC Berger.

Ejemplo 312

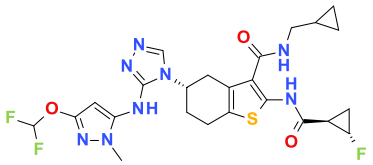


(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2R)-2-

fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una mezcla del intermediario 432 (90 mg, 0,15 mmol), piridina (37 µL, 0,46 mmol) y ciclopropilmetanamina (16,5 mg, 0,23 mmol) en DCM (6 ml) a 0 °C, se añadió lentamente 2,4,6-Tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido (184 µL, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y agua (15 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. La mezcla resultante se disolvió en DMF (3 ml) y se añadió ciclopropilmetanamina (16 mg, 0,231 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h antes de eliminar el solvente bajo vacío. El residuo se purificó por HPLC (Método 4) para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 39,6% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,34 y 7,93 (2 x s, 1H, rotámeros), 6,49 y 6,22 (2 x s, 1H, rotámeros), 5,00 – 4,75 (m, 1H), 4,64 – 4,47 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,40 – 3,32 (m, 1H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 3,22 – 3,13 (m, 1H), 3,12 – 2,80 (m, 3H), 2,42 – 2,28 (m, 2H), 2,09 – 1,98 (m, 1H), 1,81 – 1,66 (m, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 1H), 1,13 – 1,00 (m, 1H), 0,51 – 0,41 (m, 2H), 0,27 – 0,20 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 567, RT 2,86 minutos (Método 10).

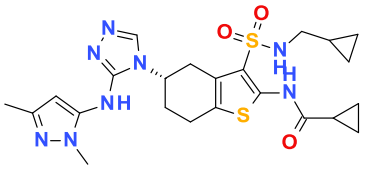
Ejemplo 313



(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 6 con el intermediario 436 (20 mg, 0,04 mmol), ácido (1R,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico (3,7 mg, 0,04 mmol), piridina (15 µL, 0,18 mmol), T3P (43 µL, 0,07 mmol) y DCM (3 ml). Duración de la reacción: 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) luego se añadió agua (15 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. La purificación por HPLC (Método 4) proporcionó el compuesto del título (9 mg, 43% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,31 (br s, 1H), 6,88 (t, J = 73,9 Hz, 1H), 5,77 (br s, 1H), 4,92 – 4,75 (m, 1H), 4,55 – 4,49 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,29 – 3,24 (m, 2H), 3,21 – 3,15 (m, 1H), 3,09 – 2,81 (m, 3H), 2,44 – 2,25 (m, 3H), 1,66 – 1,47 (m, 1H), 1,42 – 1,27 (m, 1H), 1,15 – 0,98 (m, 1H), 0,57 – 0,41 (m, 2H), 0,31 – 0,18 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 565, RT 2,81 minutos (Método 10).

Ejemplo 314

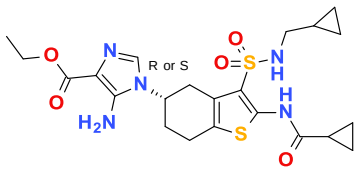


N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

El Intermediario 544 (915,0 mg, 1,72 mmol) se separó por SFC (eluyendo con CO_2/EtOH+isopropilamina 0,5% 60/40 usando una columna Chiralpak AD 5 µm 250 x 20 mm a 50 ml/min) para proporcionar el compuesto del título. (314 mg, 34% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,73 (s, 1H, rotámero menor), 10,47 (s, 1H), 8,44 (s, 1H, rotámero mayor), 8,37 (s, 1H, rotámero mayor), 8,15 (s, 1H, rotámero menor), 7,98 (s, 1H), 5,93 (s, 1H, rotámero mayor), 5,71 (s, 1H, rotámero menor), 4,55 – 4,39 (m, 1H), 3,56 (s, 3H, rotámero mayor), 3,48 (s, 3H, rotámero menor), 3,39 – 3,33 (m, 1H), 2,89 – 2,79 (m, 3H), 2,71 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,31 – 2,12 (m, 2H), 2,08 (s, 3H, isómero mayor), 2,05 (s, 3H, rotámero menor), 2,00 – 1,87 (m, 1H), 0,97 – 0,86 (m, 4H), 0,83 – 0,70 (m, 1H), 0,41 – 0,32 (m, 2H), 0,12 – 0,03 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 531, RT 2,32 minutos (Método 10). SFC quiral* RT = 3,0 minutos.

* Análisis quiral usando la columna CHIRALPAK AD (4,6 x 250 mm 5 µm), caudal de flujo 2,4 ml/min, eluyendo con 60/40% CO_2/(EtOH+isopropilamina 0,5%), tiempo de corrida de 10 minutos.

Ejemplo 315

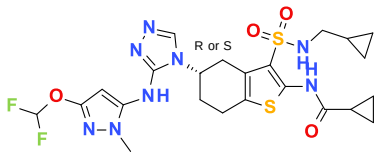


5-amino-1-[(5S*)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]imidazol-4-carboxilato de etilo (* o R)

El Intermediario 545 (55 mg, 0,10 mmol) se separó por SFC (eluyendo con CO_2/EtOH+isopropilamina 0,5% 70/30 usando una columna Chiralpak AD 5 µm 250 x 20 mm a 50 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (4,6 mg, 8% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 7,25 (s, 1H), 4,51 – 4,42 (m, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,44 (dd, J = 16,3, 5,5 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 17,2, 9,2 Hz, 1H), 2,97 – 2,89 (m, 1H), 2,85 – 2,73 (m, 3H), 2,34 – 2,23 (m, 2H), 1,85 – 1,75 (m, 1H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,06 – 0,97 (m, 4H), 0,88 – 0,79 (m, 1H), 0,51 – 0,41 (m, 2H), 0,16 – 0,07 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 508, RT 2,43 minutos (Método 10). SFC quiral** RT = 3,09 minutos.

** Análisis quiral usando la columna CHIRALPAK AD (4,6 x 250 mm 5 µm), caudal de flujo 2,4 ml/min, eluyendo con 60/40% CO_2/(EtOH+isopropilamina 0,5%), tiempo de corrida de 10 minutos en un SFC Berger.

Ejemplo 316



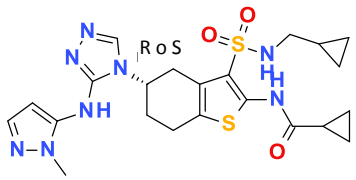
N-[(5S*)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-

4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida (* o R)

El Intermediario 439 (127 mg, 0,21 mmol) se separó por SFC (eluyendo con CO_2/IPOH+isopropilamina 0,5% 70/30 usando Chiralpak IA 5 µm 250 x 20 mm a 50 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 27% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 12,03 (s, 1H, rotámero mayor), 10,46 (s, 1H), 8,75 (s, 1H, rotámero menor), 8,24 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,40 – 6,81 (m, 1H), 5,93 y 5,67 (2 x s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,42 – 3,34 (m, 1H), 2,92 – 2,79 (m, 3H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,36 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,12 (m, 1H), 1,97 – 1,89 (m, 1H), 1,00 – 0,86 (m, 4H), 0,81 – 0,68 (m, 1H), 0,43 – 0,27 (m, 2H), 0,11 – -0,01 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 583, RT 3,03 minutos (Método 10). SFC quiral** RT = 6,6 minutos.

** Análisis quiral usando la columna CHIRALPAK IA (4,6 x 250 mm 5 µm), caudal de flujo 2,4 ml/min, eluyendo con 70/30% CO_2/(IPOH+isopropilamina 0,5%), tiempo de corrida de 25 minutos en un SFC Agilent.

Ejemplo 317



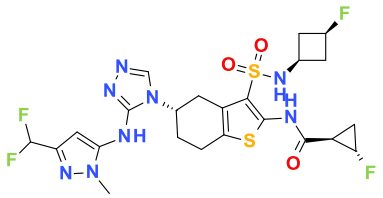
N-[(5S*)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[(2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida (* o R)

Intermediario 442 (314 mg, 0,60 mmol) se separó por SFC (eluyendo con CO_2/(isopropanol + isopropilamina 0,5%) 70/30 usando Chiralpak IA 5 µm 250 x 21 mm a 50 ml/min) para

proporcionar el compuesto del título (73 mg, 23% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,81 (s, 1H, rotámero menor), 10,47 (s, 1H), 8,51 (s, 1H, rotámero mayor), 8,38 y 8,18 (2 x s, 1H), 8,04 – 7,88 (m, 1H), 7,30 y 7,19 (2 x d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,14 y 5,91 (2 x d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,56 – 4,41 (m, 1H), 3,66 y 3,57 (2 x s, 3H), 3,41 – 3,33 (m, 1H), 2,91 – 2,79 (m, 3H), 2,75 – 2,67 (m, 2H), 2,32 – 2,11 (m, 2H), 2,02 – 1,91 (m, 1H), 0,99 – 0,87 (m, 4H), 0,82 – 0,70 (m, 1H), 0,42 – 0,31 (m, 2H), 0,14 – -0,02 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 517, RT 2,36 minutos (Método 10). SFC quiral** RT =14,6 minutos.

** Análisis quiral usando la columna CHIRALPAK IA (4,6 x 250 mm 5 µm), caudal de flujo 2,4 ml/min, eluyendo con 70/30% CO_2/(IPA+isopropilamina 0,5%), tiempo de corrida de 22 minutos en un SFC Berger.

Ejemplo 318

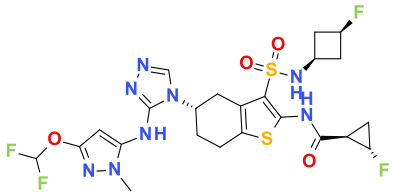


(1R,2S)-N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2-fluoro-ciclopropanocarboxamida

Se añadió hidrazida fórmica 1 M (0,81 ml, 0,81 mmol) en MeOH al intermediario 446 (152 mg, 0,27 mmol) seguido por MeOH (5 ml). La reacción se agitó durante 30 min luego se añadió solución acuosa de carbonato de sodio 1 M (0,81 ml, 0,81 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C con agitación durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar, se eliminó

MeOH y se añadió agua (15 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 15 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (Método 4) para proporcionar el compuesto del título (82 mg, 49% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,31 (br s, 1H), 6,62 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,37 (br s, 1H), 4,96 – 4,78 (m, 1H), 4,76 – 4,61 (m, 1H), 4,60 – 4,51 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,58 – 3,45 (m, 1H), 3,36 – 3,32 (m, 1H), 3,01 – 2,81 (m, 3H), 2,64 – 2,49 (m, 2H), 2,45 – 2,26 (m, 3H), 2,12 – 1,95 (m, 2H), 1,65 – 1,52 (m, 1H), 1,44 – 1,34 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 603, RT 2,90 minutos (Método 10).

Ejemplo 319

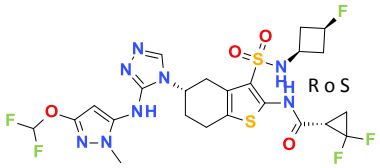


(1R,2S)-N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2-fluoro-ciclopropanocarboxamida

Se añadió hidrazida fórmica 1 M (0,62 ml, 0,62 mmol) en MeOH al intermediario 448 (140 mg, 0,21 mmol) seguido por MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min luego se añadió solución acuosa de carbonato de sodio 1 M (0,62 ml, 0,62 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C con agitación durante 6 horas. La reacción se dejó enfriar, Se eliminó MeOH y se añadió agua (15 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 15 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron bajo presión reducida. El

residuo se purificó HPLC (Método 4) para proporcionar el compuesto del título (52 mg, 41% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,26 (br s, 1H), 6,88 (t, J = 73,0 Hz, 1H), 5,79 (br s, 1H), 4,98 – 4,78 (m, 1H), 4,77 – 4,60 (m, 1H), 4,60 – 4,47 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,55 – 3,44 (m, 1H), 3,35 – 3,32 (m, 1H), 3,00 – 2,82 (m, 3H), 2,64 – 2,51 (m, 2H), 2,44 – 2,27 (m, 3H), 2,12 – 1,92 (m, 2H), 1,65 – 1,52 (m, 1H), 1,44 – 1,34 (m, 1H. LCMS $[M+H]^+$ 619, RT 3,01 minutos (Método 10).

Ejemplo 320



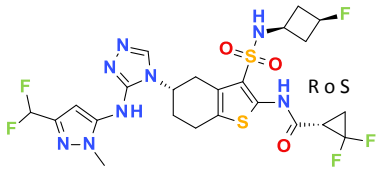
(1S*)-N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2,2-difluoro-ciclopropanocarboxamida [* o R]

Se añadió hidrazida fórmica 1 M (1,97 ml, 1,97 mmol) en MeOH al intermediario 452 (390 mg, 0,66 mmol) seguido por MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min luego se añadió solución acuosa de carbonato de sodio 1 M (1,97 ml, 1,97 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C con agitación durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar, Se eliminó MeOH y se añadió agua (15 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 15 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó primero por cromatografía en columna usando 0 - 100% de EtOAc en heptano luego por HPLC (Método 4) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros (96 mg, 23% de rendimiento). La

mezcla se separó por SFC quiral para proporcionar el compuesto del título como un isómero único (8 mg, 8% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 11,92 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,68 – 7,96 (m, 2H), 7,46 – 6,83 (m, 1H), 6,06 – 5,57 (m, 1H), 5,11 (d, J = 56,9 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,64 – 3,46 (m, 3H), 3,35 (dd, J = 16,4, 5,4 Hz, 1H), 3,24 (q, J = 11,3, 10,7 Hz, 1H), 2,94 – 2,84 (m, 3H), 2,39 – 2,13 (m, 6H), 2,06 (q, J = 9,2 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 637, RT 1,71 minutos (Método 26). SFC quiral** RT = 4,75 min.

** Usando SFC quiral Método 1

Ejemplo 321



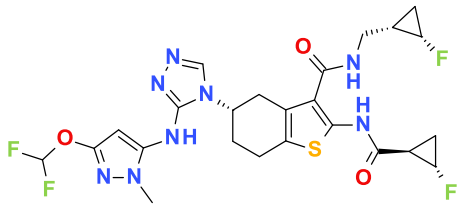
(1S*)-N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2,2-difluoro-ciclopropanocarboxamida [* o R]

Se añadió hidrazida fórmica 1 M (1,81 ml, 1,81 mmol) en MeOH al intermediario 454 (350 mg, 0,6 mmol) seguido por MeOH (10 ml). La reacción se agitó durante 30 min luego se añadió solución acuosa de carbonato de sodio 1 M (1,81 ml, 1,81 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C con agitación durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar, Se eliminó MeOH y se añadió agua (15 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 15 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó primero por cromatografía en columna usando 0 -

100% de EtOAc en heptano, luego por HPLC (Método 4) para producir el compuesto del título como una mezcla de isómeros (93 mg, 24% de rendimiento). La mezcla se separó por SFC quiral para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 15% de rendimiento). δH (400 MHz, MeOH-d4) 8,19 (s, 1H), 6,62 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 51,9 Hz, 1H), 4,80 – 4,52 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,53 (dd, J = 16,3, 5,3 Hz, 1H), 3,38 – 3,24 (m, 1H), 3,02 – 2,85 (m, 4H), 2,57 (dp, J = 17,5, 6,3 Hz, 2H), 2,44 – 2,31 (m, 2H), 2,19 – 1,89 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 621, RT 1,65 minutos (Método 26). SFC quiral** RT = 4,52 minutos.

** Usando SFC quiral Método 1

Ejemplo 322

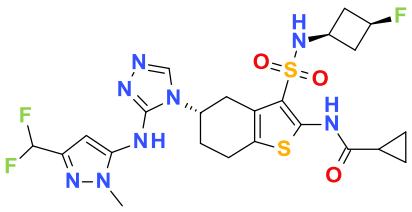


(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

Se añadió HATU (149 mg, 0,391 mmol) a una mezcla del Intermediario 461 (100 mg, 0,196 mmol), clorhidrato de [(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metanamina (73 mg, 0,577 mmol) y N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (137 µL, 0,782 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se calentó a 70 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción

se diluyó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad para suministrar el material bruto. El material bruto se purificó por HPLC (Método 4) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 8,8% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,19 (s, 1H), 6,89 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,92 – 4,76 (m, 1H), 4,75 – 4,60 (m, 1H), 4,58 – 4,48 (m, 1H), 3,68 – 3,62 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,39 (dd, J = 14,1, 8,0 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,09 – 2,98 (m, 1H), 2,98 – 2,83 (m, 2H), 2,40 – 2,28 (m, 3H), 1,60 – 1,47 (m, 1H), 1,41 – 1,31 (m, 1H), 1,31 – 1,15 (m, 1H), 0,87 – 0,68 (m, 2H). Comentario: 3H intercambiado con solvente. LCMS $[M+H]^+$ 583, RT 2,72 minutos (Método 10).

Ejemplo 323

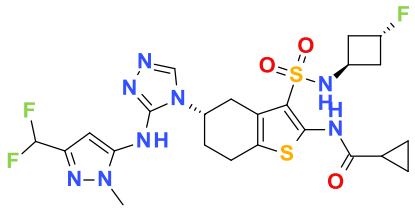


N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

Una solución de hidrazida fórmica (28 mg, 0,466 mmol) en metanol (2 ml) se añadió al intermediario 466 (85 mg, 0,094 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min luego se añadió solución acuosa de carbonato de sodio 0,92 M (0,46 ml, 0,463 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a

temperatura ambiente, se evaporó a sequedad, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM:MeOH (9:1, 3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se evaporaron a sequedad para suministrar el material bruto. El material bruto se purificó por HPLC (Método 2) para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 40% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 12,08 (br s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,89 – 8,07 (m, 2H), 6,75 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,54 – 6,12 (m, 1H), 4,85 – 4,60 (m, 1H), 4,59 – 4,38 (m, 1H), 3,80 – 3,54 (m, 3H), 3,40 – 3,34 (m,1H), 3,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,94 – 2,84 (m, 2H), 2,81 (dd, J = 16,3, 10,5 Hz, 1H), 2,48 – 2,39 (m, 2H), 2,35 – 2,12 (m, 2H), 2,06 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 1,90 (m, 1H), 0,98 – 0,86 (m, 4H). ~28% de tautómero imidazol y cantidad menor de impureza de DMSO-d6. LCMS $[M+H]^+$ 585, RT 2,84 minutos (Método 10).

Ejemplo 324

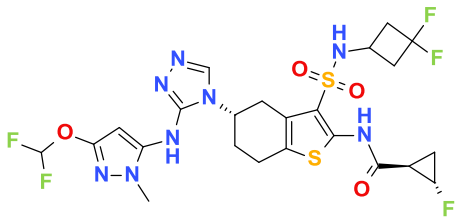


N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[trans-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

Una solución de hidrazida fórmica (21 mg, 0,353 mmol) en metanol seco (2 ml) se añadió al Intermediario 469 (55 mg, 0,0882 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min luego se añadió carbonato de sodio 1 M (353 µL, 0,353 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C

durante 20 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM:MeOH (9:1, 3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se evaporaron a sequedad para suministrar el material bruto. Esto se purificó por HPLC (Método 2) para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 35% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 12,05 (br s, 1H), 10,41 (s, 1H), 9,00 – 7,87 (m, 2H), 7,07 – 6,58 (m, 1H), 6,58 – 6,01 (m, 1H), 5,26 – 5,00 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 3,94 – 3,84 (m, 1H), 3,64 (br s, 3H), 3,43 – 3,35 (m,1H), 2,93 – 2,84 (m, 2H), 2,84 – 2,76 (m, 1H), 2,39 – 2,25 (m, 3H), 2,25 – 2,11 (m, 3H), 2,02 – 1,92 (m, 1H), 0,98 – 0,85 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 585, RT 2,85 minutos (Método 10).

Ejemplo 325

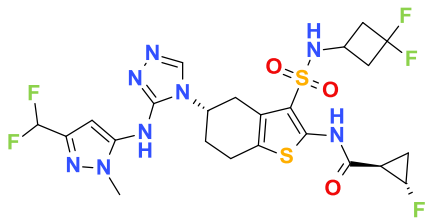


(1R,2S)-N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2-fluorociclopropano-1-carboxamida

Una solución de hidrazida fórmica (30 mg, 0,494 mmol) en metanol (2 ml) se añadió al intermediario 478 (83%, 118 mg, 0,165 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (3 ml) luego 0,92 M carbonato de sodio (0,49 ml, 0,494 mmol) se

añadió y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 9 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad, se diluyó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con 10% de metanol en DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad para suministrar un sólido beige. El sólido se purificó dos veces por HPLC (Método 4) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 53% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 12,06 (br s, 1H), 10,48 (br s, 1H), 9,18 – 8,15 (m, 2H), 7,14 (t, J = 72,8 Hz, 1H), 5,68 (br s, 1H), 5,05 – 4,84 (m, 1H), 4,60 – 4,35 (m, 1H), 3,73 – 3,62 (m, 1H), 3,51 (br s, 3H), 3,41 –3,20 (m, 1H; obs), 2,91 – 2,84 (m, 2H), 2,84 – 2,76 (m, 1H), 2,76 – 2,64 (m, 3H), 2,48 – 2,38 (m, 2H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 1,67 – 1,54 (m, 1H), 1,35 – 1,24 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 637, RT 3,12 minutos (Método 10).

Ejemplo 326

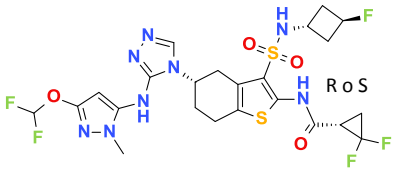


(1R,2S)-N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2-fluorociclopropano-1-carboxamida

Una solución de hidrazida fórmica (36 mg, 0,599 mmol) en metanol (2 ml) se añadió al intermediario 480 (77%, 150 mg, 0,20 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30

min. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (3 ml) luego se añadió carbonato de sodio 0,92 M (0,60 ml, 0,599 mmol) y se calentó a 50 °C durante 9 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad, se diluyó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml) luego se extrajo con 10% de metanol en DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad para suministrar un sólido beige. El sólido se purificó dos veces por HPLC (Método 4) para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 26% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 12,08 (br s, 1H), 10,46 (br s, 1H), 9,18 – 8,02 (m, 2H), 6,99 – 6,59 (m, 1H), 6,59 – 6,10 (m, 1H), 5,06 – 4,84 (m, 1H), 4,59 – 4,41 (m, 1H), 3,73 – 3,58 (m, 4H), 3,40-3,16 (m, 1H),2,87 (s, 2H), 2,84 – 2,78 (m, 1H), 2,78 – 2,64 (m, 3H), 2,48 – 2,38 (m, 2H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 1H), 1,69 – 1,53 (m, 1H), 1,37 – 1,25 (m, 1H). Comentarios: Tautómeros 1H oscurecidos bajo el pico del solvente. LCMS $[M+H]^+$ 621, RT 3,02 minutos (Método 10).

Ejemplo 327



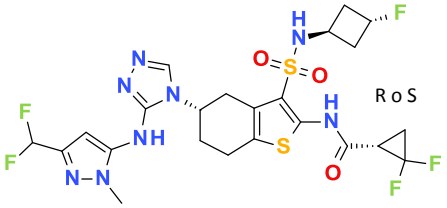
(1R*)-N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[trans-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida (* o S)

Una solución de hidrazida fórmica (90 mg, 1,50 mmol) en metanol (2 ml) se añadió al intermediario 485 (70%, 423 mg,

0,498 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (3 ml) luego se añadió solución acuosa de carbonato de sodio 0,92 M (1,5 ml, 1,49 mmol) y se calentó a 50 °C durante 9 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad, se diluyó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con 10% de metanol en DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con 0-10% de metanol en DCM) para proporcionar una mezcla de isómeros del compuesto del título (135 mg, 43% de rendimiento). La mezcla se separó por SFC para proporcionar el compuesto del título (6 mg, 4% de rendimiento). δ_H (400 MHz, MeOH-d4) 11,92 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,76 - 7,98 (m, 2H), 7,12 (td, J = 74,3, 73,8, 28,9 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 103,1 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 56,9 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,55 (d, J = 40,4 Hz, 3H), 3,35 (dd, J = 16,4, 5,4 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 2,35 - 2,14 (m, 6H), 2,06 (q, J = 9,2 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 637, RT 1,71 minutos (Método 26). SFC quiral** RT = 4,56 minutos.

** Usando SFC quiral Método 1

Ejemplo 328



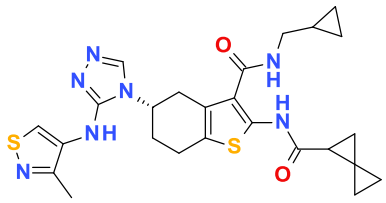
(1R*)-N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-

il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[trans-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida (* o S)

Una solución de hidrazida fórmica (100 mg, 1,67 mmol) en metanol (5 ml) se añadió al intermediario 487 (322 mg, 0,557 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (10 ml) luego se añadió solución acuosa de carbonato de sodio 0,92 M (1,7 ml, 1,67 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 9 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad, se diluyó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) y se extrajo con metanol 10% en DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con 0-10% de metanol en DCM) para proporcionar una mezcla de isómeros del compuesto del título (157 mg, 45% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 621, RT 2,90 minutos (Método 10). La mezcla se separó por SFC quiral para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 0,02 mmol, 10% de rendimiento). δ_H (400 MHz, MeOH-d4) 8,18 (s, 1H), 6,62 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,07 (dtt, J = 56,5, 6,2, 3,1 Hz, 1H), 4,58 (tt, J = 9,8, 5,1 Hz, 1H), 3,97 (dddd, J = 14,2, 8,1, 6,1, 1,7 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,51 (dd, J = 16,3, 5,3 Hz, 1H), 3,04 – 2,87 (m, 4H), 2,49 – 2,17 (m, 6H), 2,12 (dtd, J = 13,6, 7,7, 6,0 Hz, 1H), 1,96 (tdd, J = 11,0, 7,9, 5,2 Hz, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 621, RT 1,66 minutos (Método 26). SFC quiral** RT = 4,29 minutos.

** Usando SFC quiral Método 1

Ejemplo 329

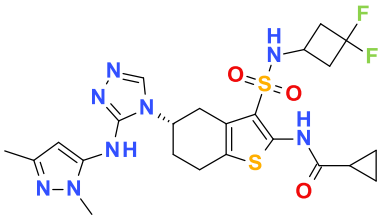


(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3-metil-1,2-tiazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

Una solución de hidrazida fórmica (70 mg, 1,15 mmoL) en metanol (2 ml) se añadió a una solución del intermediario 504 (184 mg, 0,38 mmoL) en metanol (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 15 minutos. Se añadió solución acuosa de carbonato de sodio 1 M (1,2 ml, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (10 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano, seguido por un gradiente de 0 a 20% de metanol en acetato de etilo. La purificación adicional por HPLC (Método 4) suministró el compuesto del título (10 mg, 5% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,16 (s, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,62 – 4,50 (m, 1H), 3,18 – 3,04 (m, 3H), 3,04 – 2,92 (m, 1H), 2,91 – 2,77 (m, 2H), 2,38 (m, 3H), 2,28 – 2,14 (m, 3H), 1,46 – 1,38 (m, 1H), 1,40 – 1,35 (m,

1H), 1,01 – 0,89 (m, 3H), 0,91 – 0,84 (m, 1H), 0,82 – 0,75 (m, 1H), 0,37 – 0,29 (m, 2H), 0,16 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 524, RT 2,57 minutos (Método 10).

Ejemplo 330

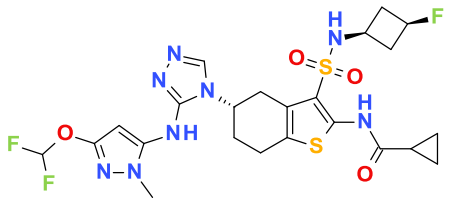


N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

Una solución de hidrazida fórmica (34 mg, 0,57 mmol) en metanol anhidro (1 ml) se añadió a una solución agitada del Intermediario 508 (100 mg, 0,19 mmol) en metanol anhidro (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se añadió solución acuosa de carbonato de sodio 1 M (0,57 ml, 0,57 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (5 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano, seguido por un gradiente de 0 a 20% de metanol en acetato de etilo. El material aislado también se purificó por HPLC (Método 2) para suministrar el compuesto del título (17 mg, 16% de rendimiento). δ_H (500

MHz, Metanol-d4) 8,25 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,59 – 4,50 (m, 1H), 3,70 – 3,64 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,49 (dd, J = 15,8, 4,8 Hz, 1H), 2,98 – 2,86 (m, 3H), 2,85 – 2,69 (m, 2H), 2,55 – 2,38 (m, 2H), 2,37 – 2,30 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,87 – 1,79 (m, 1H), 1,08 – 0,96 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 567, RT 2,36 minutos (Método 10)

Ejemplo 331

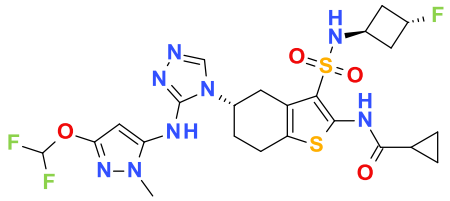


N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

Una solución de hidrazida fórmica (45 mg, 0,75 mmol) en metanol anhidro (3 ml) se añadió a una solución del intermediario 512 (140 mg, 0,25 mmol) en metanol anhidro (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió solución acuosa de carbonato de sodio 1 M (0,75 ml, 0,75 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche, luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (5 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash con un

gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano. El compuesto también se purificó por HPLC (Método 4) para suministrar el compuesto del título (45 mg, 30% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,98 (br s, 1H), 10,42 (br s, 1H), 8,95 – 7,62 (m, 2H), 7,15 (t, J = 74,1 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,70 (dp, J = 56,4, 6,8 Hz, 1H), 4,53 – 4,40 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,40 – 3,31 (m, 1H, oscurecido por la señal del agua), 3,26 – 3,19 (m, 1H), 2,89 – 2,83 (m, 2H), 2,80 (dd, J = 16,4, 10,5 Hz, 1H), 2,48 – 2,39 (m, 2H), 2,33 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 2,12 (m, 1H), 2,05 – 1,89 (m, 3H), 0,97 – 0,85 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 601, RT 2,93 minutos (Método 10)

Ejemplo 332

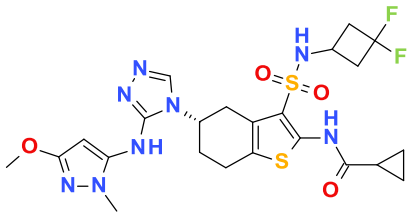


N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[trans-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

Una solución de hidrazida fórmica (28 mg, 0,47 mmol) en metanol anhidro (3 ml) se añadió a una solución del intermediario 516 (88 mg, 0,16 mmol) en metanol anhidro (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió solución acuosa de carbonato de sodio 1 M (0,47 ml, 0,47 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche, luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en acetato de

etilo (10 ml) y se lavó con agua (5 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano, seguido por HPLC (Método 4) para suministrar el compuesto del título (35 mg, 37% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 12,05 (br s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,97 – 7,97 (m, 2H), 7,15 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 6,16 – 5,46 (m, 1H), 5,12 (dtt, J = 56,9, 6,4, 3,3 Hz, 1H), 4,57 – 4,37 (m, 1H), 3,98 – 3,77 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,40 – 3,30 (m, 1H, oscurecido por la señal del agua), 2,89 – 2,83 (m, 2H), 2,79 (dd, J = 16,3, 10,5 Hz, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 3H), 2,23 – 2,10 (m, 3H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 0,99 – 0,84 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 601, RT 2,94 minutos (Método 10)

Ejemplo 333

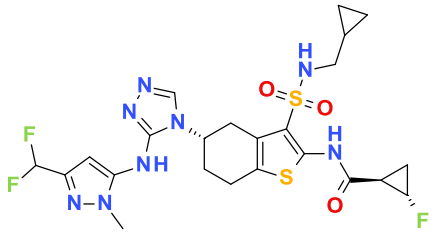


N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[3-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una solución del intermediario 519 (92 mg, 0,16 mmol) en DMF (5 ml) se añadió hidrazida fórmica (29 mg, 0,48 mmol) seguido por dicloruro de mercurio (130 mg, 0,48 mmol) y trietilamina (0,07 ml, 0,48 mmol) y la mezcla resultante

se agitó a 90 °C durante 3 horas. Se añadió celite a la mezcla agitada y se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La mezcla luego se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con más acetato de etilo, y el solvente se evaporó *al vacío*. El material bruto se purificó por cromatografía en faase inversa eluyendo con un gradiente 10 a 100% de acetonitrilo (ácido fórmico 0,1%) en agua (ácido fórmico 0,1%) para suministrar el compuesto del título (6,6 mg, 7% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 11,84 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,70 – 7,97 (m, 2H), 5,77 – 5,26 (m, 1H), 4,62 – 4,34 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,67 – 3,57 (m, 1H), 3,54 – 3,37 (m, 4H), 2,91 – 2,82 (m, 2H), 2,81 – 2,67 (m, 3H), 2,49 – 2,39 (m, 2H, parcialmente oscurecido por solvente), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 0,98 – 0,84 (m, 4H) - Rotámeros presentes. LCMS $[M+H]^+$ 583, RT 2,60 minutos (Método 10)

Ejemplo 334

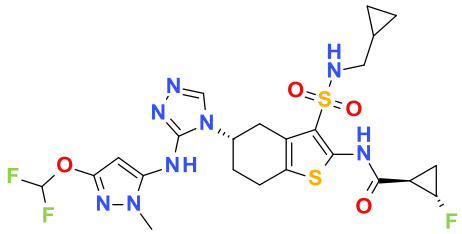


(1R,2S)-N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2-fluorociclopropano-1-carboxamida

A una mezcla del Intermediario 522 (132 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (0,1 ml, 0,69 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C, se añadió cloruro de metansulfonilo (19 µL, 0,25 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, luego se

añadió trietilamina (0,096 ml, 0,69 mmol) adicional seguido por cloruro de metansulfonilo (19 µL, 0,25 mmol) y la agitación continuó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM (5 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró para suministrar el intermediario carbodiimida como un sólido anaranjado pálido. Una solución de hidrazida fórmica (41 mg, 0,69 mmol) en metanol anhidro (1 ml) se añadió a una solución del intermediario carbodiimida en metanol (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió solución acuosa de carbonato de sodio 1 M (0,69 ml, 0,69 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. El solvente se redujo *al vacío*, la fase acuosa se tomó con acetato de etilo (20 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa también se extrajo con acetato de etilo (20 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La mezcla bruta se purificó por HPLC (Método 4) para suministrar el compuesto del título (45 mg, 33% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,19 (s, 1H), 6,62 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,96 – 4,87 (m, 1H), 4,63 – 4,58 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,53 (dd, J = 16,2, 5,3 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 16,7, 9,7 Hz, 1H), 2,96 – 2,85 (m, 2H), 2,85 – 2,76 (m, 2H), 2,43 – 2,27 (m, 3H), 1,64 – 1,53 (m, 1H), 1,44 – 1,34 (m, 1H), 0,88 – 0,79 (m, 1H), 0,49 – 0,40 (m, 2H), 0,14 – 0,05 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 585, RT 2,97 minutos (Método 10)

Ejemplo 335

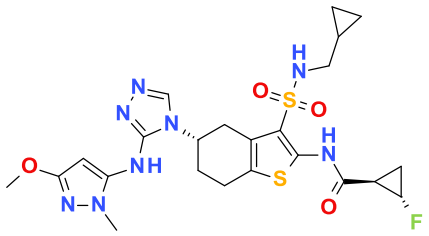


(1R,2S)-N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2-fluorociclopropano-1-carboxamida

A una solución del intermediario 523 (137 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (0,1 ml, 0,69 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C, se añadió cloruro de metansulfonilo (20 µL, 0,25 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, luego se añadió trietilamina adicional (0,097 ml, 0,69 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (20 µL, 0,25 mmol) y la agitación continuó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM (5 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró para suministrar el intermediario carbodiimida como un sólido anaranjado pálido. Una solución de hidrazida fórmica (42 mg, 0,69 mmol) en metanol anhidro (1 ml) se añadió a una solución del intermediario carbodiimida en metanol (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1 hora. Se añadió solución acuosa de carbonato de sodio 1 M (0,69 ml, 0,69 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. El solvente se redujo *al vacío*, la fase acuosa se tomó con acetato de etilo (20 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa también se extrajo con acetato de etilo (20 ml), las capas orgánicas combinadas luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La

mezcla bruta se purificó por HPLC (Método 4) para suministrar el compuesto del título (33 mg, 22% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,18 (s, 1H), 6,88 (t, J = 73,9 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,96 – 4,86 (m, 1H), 4,60 – 4,56 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,52 (dd, J = 16,2, 5,2 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 17,1, 9,6 Hz, 1H), 2,95 – 2,84 (m, 2H), 2,84 – 2,75 (m, 2H), 2,43 – 2,27 (m, 3H), 1,65 – 1,53 (m, 1H), 1,43 – 1,35 (m, 1H), 0,88 – 0,79 (m, 1H), 0,48 – 0,39 (m, 2H), 0,15 – 0,05 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 601, RT 3,08 minutos (Método 10).

Ejemplo 336

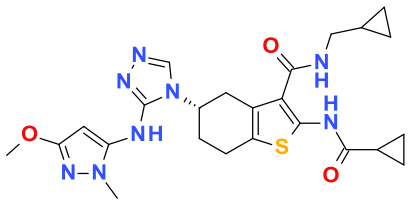


(1R,2S)-N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2-fluorociclopropano-1-carboxamida

A una solución del intermediario 524 (100 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (0,07 ml, 0,51 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C, se añadió cloruro de metansulfonilo (14 µL, 0,19 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, luego se añadieron trietilamina adicional (0,071 ml, 0,51 mmol) y cloruro de metansulfonilo (14 µL, 0,19 mmol) y la agitación continuó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM (5 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró para suministrar el intermediario carbodiimida como un aceite anaranjado

pálido. Una solución de hidrazida fórmica (30 mg, 0,51 mmol) en metanol anhidro (1 ml) se añadió al intermediario carbodiimida, la solución resultante también se diluyó con metanol (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1 hora. Se añadió solución acuosa de carbonato de sodio 1 M (0,51 ml, 0,51 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. El solvente se redujo *al vacío*, la fase acuosa se tomó con acetato de etilo (20 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa también se extrajo con acetato de etilo (20 ml), las capas orgánicas combinadas luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La mezcla bruta se purificó por HPLC (Método 4) para suministrar el compuesto del título (17 mg, 17% de rendimiento). δ_H (400 MHz, Metanol-d4) 8,22 (br s, 1H), 4,96 – 4,90 (m, 1H, parcialmente oscurecido por solvente), 4,55 – 4,49 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,51 (dd, J = 16,5, 5,6 Hz, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,95 – 2,84 (m, 2H), 2,80 (dd, J = 7,0, 1,4 Hz, 2H), 2,45 – 2,26 (m, 3H), 1,68 – 1,51 (m, 1H), 1,45 – 1,32 (m, 1H), 0,90 – 0,76 (m, 1H), 0,50 – 0,36 (m, 2H), 0,10 (dt, J = 4,9, 2,0 Hz, 2H), 3 protones intercambiables + 1 aromático faltantes. LCMS $[M+H]^+$ 565, RT 2,59 minutos (Método 10)

Ejemplo 337



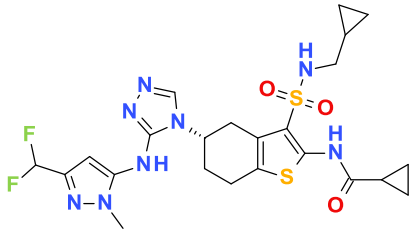
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-

il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

A una mezcla del Intermediario 526 (90%, 631 mg, 1,13 mmol) y trietilamina (0,47 ml, 3,39 mmol) en DCM (14 ml) a 0 °C, se añadió cloruro de metansulfonilo (0,10 ml, 1,36 mmol). La solución se agitó a 0 ^{0}C durante 10 minutos. Se añadió una porción adicional de cloruro de metansulfonilo (0,022 ml, 0,282 mmol) y la reacción se agitó durante otros 20 minutos. La reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con solución saturada de NH_4Cl (20 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó para proporcionar el intermediario carbodiimida como un aceite amarillo. El aceite se disolvió en una solución de hidrazida fórmica (204 mg, 3,39 mmol) en MeOH (5 ml) y luego se diluyó con MeOH (15 ml). La reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió otra porción de hidrazida fórmica (100 mg, 1,70 mmol) en MeOH (2,5 ml) y la reacción se agitó durante a 10 minutos adicionales. Se añadió carbonato de sodio 1 M (3,4 ml, 3,39 mmol) a la solución y luego se calentó a 40 ^{0}C durante 21 horas. El solvente se eliminó y el residuo se dividió entre DCM (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó. La purificación del residuo por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de metanol en DCM proporcionó el compuesto del título (316 mg, 49% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,83 (s, 0,5H, rotámero), 11,24 (s, 0,5H, rotámero), 11,20 (s, 0,5H, rotámero), 8,54 (s, 0,5H, rotámero), 8,37 (s, 0,5H, rotámero), 8,14 (s, 0,5H, rotámero), 7,79 – 7,63 (m, 1H), 5,57 (s, 0,5H, rotámero), 5,39 (s, 0,5H, rotámero), 4,52 – 4,32 (m, 1H), 3,72 (s, 1,5H, rotámero), 3,69 (s, 1,5H, rotámero), 3,50 (s, 1,5H, rotámero), 3,44 (s, 1,5H,

rotámero), 3,26 – 3,07 (m, 3H), 3,02 – 2,88 (m, 1H), 2,88 – 2,76 (m, 2H), 2,24 – 2,06 (m, 2H), 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,09 – 0,95 (m, 1H), 0,93 – 0,79 (m, 4H), 0,44 – 0,30 (m, 2H), 0,24 – 0,07 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 511, RT 2,27 minutos, Método 10.

Ejemplo 338

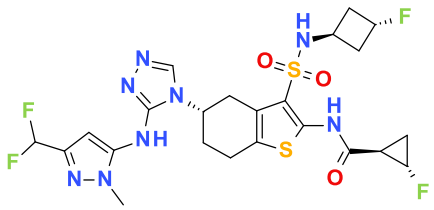


N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una solución del intermediario 529 (1127 mg, 1,85 mmol) en DCM (25 ml) se añadió trietilamina (0,8 ml, 5,73 mmol). La solución se enfrió a -20 ^{0}C luego se añadió cloruro de metansulfonilo (161,27 µl, 2069 µmol), inmediatamente después de la adición la reacción se mantuvo a 0 ^{0}C durante 10 minutos. La solución se enfrió a -20 ^{0}C y se añadió otra porción de cloruro de metansulfonilo (49 µl, 628 µmol) y la solución se agitó a 0 ^{0}C durante 10 minutos. Se añadió solución saturada de NH_4Cl (20 ml) a la reacción seguido por DCM (10 ml). La capa de DCM se separó, se lavó adicionalmente con solución saturada de NH_4Cl (10 ml), luego se secó ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó para proporcionar la carbodiimida como una espuma amarillo pálido. Se añadió hidrazida fórmica 1 M en MeOH (5,54 ml) a la carbodiimida seguido por MeOH (4 ml). La reacción se

agitó durante 30 minutos. Se añadió otra porción de formil hidrazida 1 M (200 µL) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió solución acuosa de Na_2CO_3 10% (5,8 ml, 5,54 mmol) a la solución que se convirtió en una suspensión seguido por MeOH (5 ml). La reacción luego se calentó a 50 ^{0}C durante 4,5 horas y luego a temperatura ambiente durante 18 horas. Se eliminó la mayor parte del MeOH y se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con 10% de MeOH/DCM (2 x 30 ml). El solvente de las capas orgánicas combinadas se eliminó para proporcionar un aceite marrón pálido. La purificación por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de metanol en DCM proporcionó el racemato del compuesto del título (792 mg, 73% de rendimiento). El racemato se separó usando condiciones de SFC (Chiralpak IC 5 µm 250 x 30 mm, CO_2/EtOH+0,5% IPA 70/30, 70 g/min, 100 °C, 100 bar) para proporcionar el compuesto del título (454 mg, 40% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 12,06 y 8,76 (2 x s, 1H, rotámeros), 10,47 (s, 1H), 8,46 y 8,23 (2 x s, 1H, rotámeros), 7,96 (s, 1H), 6,75 (t, J = 54,4 Hz, 1H), 6,45 y 6,21 (2 x s, 1H, rotámeros), 4,60 – 4,38 (m, 1H), 3,76-3,55 (2 x s, 3H, rotámeros), 3,41 – 3,34 (m, 1H), 2,89 – 2,76 (m, 3H), 2,78 – 2,66 (m, 2H), 2,23 (d, J = 41,2 Hz, 2H), 1,98 – 1,83 (m, 1H), 1,01 – 0,84 (m, 4H), 0,84 – 0,66 (m, 1H), 0,43 – 0,25 (m, 2H), 0,13 – 0,01 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 567, RT 2,93 minutos, Método 10.

Ejemplo 339

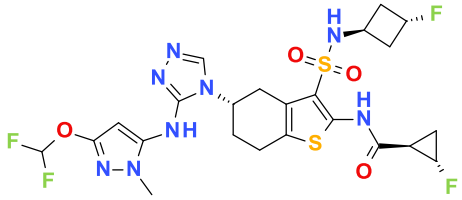


(1R,2S)-N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[trans-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2-fluorociclopropano-1-carboxamida

A una solución del intermediario 533 (190 mg, 0,320 mmol) en DCM (8 ml) a 0 °C se añadieron trietilamina (0,13 ml, 0,959 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,030 ml, 0,383 mmol). La solución se agitó a 0 ^{0}C durante 10 minutos. Se añadió una porción adicional de cloruro de metansulfonilo (0,0030 ml, 0,0383 mmol) y la reacción se agitó durante oros 20 minutos. La reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó para proporcionar el intermediario carbodiimida como un aceite amarillo. El aceite se disolvió en una solución de hidrazida fórmica (58 mg, 0,959 mmol) en MeOH (1 ml) y luego se diluyó con MeOH (5 ml). La reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió carbonato de sodio 1 M (0,96 ml, 0,959 mmol) a la solución y luego se calentó a 40 ^{0}C durante 18 horas. El solvente se eliminó y el residuo se dividió entre DCM (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa también se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con un gradiente de 0 a 5% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 50%

de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 12,08 y 8,76 (2 x s, 1H, rotámeros), 10,51 y 8,45 (2 x s, 1H, rotámeros), 8,25 (s, 1,5H), 6,98 y 6,75 (s y t, J = 55,4 Hz, 1H, rotámeros), 6,47 y 6,21 (2 x s, 1H, rotámeros), 5,17 y 4,89 (2 x s, 1H, rotámeros), 5,10 – 4,98 (m, 1H), 4,63 – 4,40 (m, 1H), 3,96 – 3,83 (m, 1H), 3,71 y 3,61 (2 x s, 3H), 3,39 – 3,33 (m, 1H), 2,95 – 2,76 (m, 3H), 2,76 – 2,66 (m, 1H), 2,35 – 2,11 (m, 6H), 1,69 – 1,51 (m, 1H), 1,38 – 1,23 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 603, RT 2,90 minutos (Método 10).

Ejemplo 340

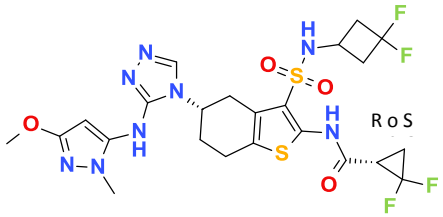


(1R,2S)-N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[trans-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2-fluorociclopropano-1-carboxamida

A una solución del intermediario 534 (213 mg, 0,349 mmol) en DCM (8 ml) a 0 °C se añadieron trietilamina (0,15 ml, 1,05 mmol) y luego cloruro de metansulfonilo (0,032 ml, 0,419 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 2 minutos. Se añadió una porción adicional de cloruro de metansulfonilo (0,0040 ml, 0,0523 mmol) se añadió y la reacción se agitó durante otros 10 minutos. La reacción se diluyó con DCM (15 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó para proporcionar el intermediario carbodiimida como un aceite amarillo. El aceite se disolvió en una solución de hidrazida fórmica (63 mg, 1,05 mmol) en

MeOH (1,5 ml) y luego esta solución se diluyó con MeOH (5 ml). La reacción se agitó durante 20 minutos. Se añadió carbonato de sodio 1 M (1,0 ml, 1,05 mmol) a la solución y luego se calentó a 40 ^{0}C durante 6 horas. La reacción se dejó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se eliminó y el residuo se dividió entre DCM (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa también se extrajo con 10% de MeOH/DCM (2 x 10 ml). El solvente de las capas orgánicas combinadas se eliminó para proporcionar un aceite. La purificación por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 5% de MeOH en DCM proporcionó el compuesto del título (100 mg, 46% de rendimiento): δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,18 (br s, 1H), 6,89 (t, J = 73,9 Hz, 1H), 5,74 (br s, 1H), 5,13 (tt, J = 6,0, 3,0 Hz, 0,5H, rotámero), 5,02 (tt, J = 6,1, 3,0 Hz, 0,5H, rotámero), 4,95 (ddd, J = 6,1, 3,5, 1,6 Hz, 0,5H, rotámero), 4,83 – 4,76 (m, 0,5H, rotámero), 4,62 – 4,49 (m, 1H), 4,03 – 3,93 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,54 – 3,43 (m, 1H), 3,04 – 2,83 (m, 3H), 2,50 – 2,14 (m, 7H), 1,67 – 1,51 (m, 1H), 1,45 – 1,34 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 619, RT 3,01 minutos, Método 10.

Ejemplo 341



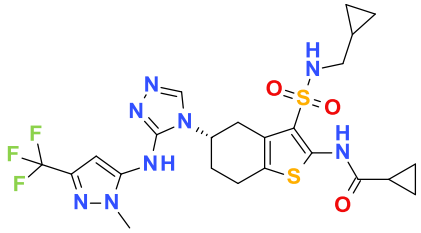
(1R*)-N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[3-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2,2-

difluorociclopropano-1-carboxamida (* o S)

A una solución del intermediario 542 (291 mg, 0,477 mmol) en DCM (6 ml) se añadió trietilamina (0,20 ml, 1,43 mmol). La solución se enfrió a 0 ^{0}C luego se añadió cloruro de metansulfonilo (0,044 ml, 0,572 mmol). La solución se agitó a 0 ^{0}C durante 5 minutos. Se añadió una porción adicional de cloruro de metansulfonilo (0,0055 ml, 0,0715 mmol). La reacción se agitó durante otros 10 minutos a 0 ^{0}C. La reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó para proporcionar el intermediario carbodiimida como un aceite amarillo. El aceite se disolvió en una solución de hidrazida fórmica (86 mg, 1,43 mmol) en MeOH (0,5 ml) y luego esta solución se diluyó con MeOH (5 ml). La reacción se agitó durante 35 minutos. Se añadió solución acuosa de carbonato de sodio 1 M (1,4 ml, 1,43 mmol) a la solución y luego se calentó a 40 ^{0}C durante 18 horas. El solvente se eliminó, y el residuo se dividió entre 10% de MeOH/DCM (15 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa también se extrajo con 10% de MeOH/DCM (2 x 10 ml). El solvente de las capas orgánicas combinadas se eliminó para proporcionar un aceite. La purificación por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 5% de MeOH en DCM proporcionó el compuesto del título como una mezcla de isómeros (70 mg, 21% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 619, RT 2,68 minutos (Método 10). La mezcla se separó por SFC para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 0,013 mmol, 20% de rendimiento) δ_H (400 MHz, MeOH-d4) 8,27 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,61 – 4,45 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,68 (dt, J = 9,1, 7,1 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,50 (dd, J = 16,3, 5,2 Hz, 1H), 3,01 – 2,88 (m, 4H), 2,76 (dtd, J = 17,6, 12,9, 10,4,

6,6 Hz, 2H), 2,58 – 2,26 (m, 4H), 2,19 – 2,04 (m, 1H), 1,96 (tdd, J = 12,0, 7,8, 5,1 Hz, 1H) LCMS $[M+H]^+$ 619, RT 1,57 minutos (Método 26). SFC quiral* RT 5,30 minutos.
* Usando SFC quiral Método 1

Ejemplo 342



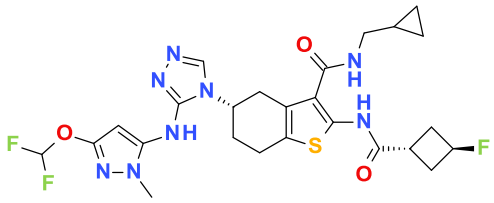
N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

A una solución del intermediario 546 (1945 mg, 3,37 mmol) en DCM (20 ml) se añadió trietilamina (1,41 ml, 0,01 mol). La solución se enfrió a -20 ^{0}C y se añadió cloruro de metansulfonilo (294 µl, 3777 µmol). Después de la adición del cloruro de metansulfonilo la reacción se agitó a 0 ^{0}C durante 10 minutos. Otra porción de cloruro de metansulfonilo (147 µl, 1888 µmol) se añadió a -20 ^{0}C y la solución se agitó durante 10 minutos. Otra porción de cloruro de metansulfonilo (13 µl, 168 µmol) se añadió a -20 ^{0}C y la mezcla se agitó durante otros 20 minutos. Se añadió solución acuosa saturada de NH_4Cl (15 ml) a la reacción seguido por DCM (5 ml). La capa de DCM se separó, se secó ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó para proporcionar el intermediario carbodiimida como una espuma amarillo pálido. Se añadió hidrazida fórmica 1 M (10 ml) en MeOH al intermediario carbodiimida seguido por MeOH (5 ml). La

reacción se agitó durante 20 minutos. se añadió solución acuosa de Na_2CO_3 10% (10,7 ml, 10,12 mmol) seguido por MeOH (5 ml). La reacción se calentó a 50 ^{0}C durante 4 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante otros 18 horas. El solvente se eliminó y luego se añadieron agua (10 ml) y 10% de MeOH/DCM (20 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con 10% de MeOH en DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita separadora de fases y el solvente se eliminó para proporcionar un aceite. La purificación por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 5% de MeOH en DCM proporcionó el producto racémico como un sólido blanco (1518 mg, 75% de rendimiento). El producto racémico se separó usando condiciones de SFC (Chiralpak IC 5 µm 250 x 30 mm, CO_2/(EtOH+0,5% IPA) 70/30, 70 g/min, 100°C, 100 bar) para proporcionar el compuesto del título (537 mg). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 12,17 y 8,86 (s y br s, 1H, rotámeros), 10,46 (s, 1H), 8,44 y 8,26 (br s y s, 1H, rotámeros), 7,95 (s, 1H), 6,61 y 6,35 (br s y s, 1H, rotámeros), 4,59 – 4,40 (m, 1H), 3,86 – 3,58 (m, 3H, rotámeros), 3,45 – 3,33 (m, 1H), 2,94 – 2,77 (m, 5H), 2,74 – 2,67 (m, 3H), 2,32 – 2,12 (m, 3H), 1,99 – 1,85 (m, 2H), 0,97 – 0,84 (m, 6H), 0,84 – 0,65 (m, 2H), 0,42 – 0,26 (m, 3H), 0,11 – -0,01 (m, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 585, RT 3,29 minutos (Método 10). SFC quiral** RT = 5,89 minutos.

** El análisis quiral se llevó a cabo usando CHIRALPAK IC (columna 25 cm), eluyendo con un gradiente de 70/30 CO_2/EtOH + isopropilamina 0,5%, 1 ml/min, 200 bar.

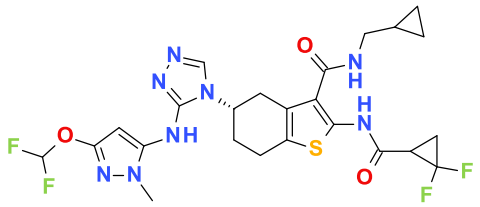
Ejemplo 343



(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 6 con el intermediario 436 (48 mg, 0,09 mmol), ácido trans-3-fluorociclobutanocarboxílico (10,3 mg, 0,09 mmol), piridina (35 µL, 0,44 mmol), T3P (104 µL, 0,17 mmol) y DCM (5 ml). Duración de la reacción: 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml) luego se añadió agua (15 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. La purificación por HPLC de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (0,1% ácido fórmico) en agua (0,1% ácido fórmico) proporcionó el compuesto del título (17 mg, 33,4% de rendimiento). δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,08 (br s, 1H), 6,65 (t, J = 73,9 Hz, 1H), 5,56 (brts, 1H), 5,11 - 4,87 (m, 1H), 4,35 - 4,24 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,07 - 2,98 (m, 3H), 2,97 - 2,89 (m, 1H), 2,88 - 2,60 (m, 3H), 2,48 - 2,22 (m, 4H), 2,19 - 2,00 (m, 2H), 0,87 - 0,73 (m, 1H), 0,38 - 0,19 (m, 2H), 0,11 - -0,06 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 579, RT 2,91 minutos (Método 10).

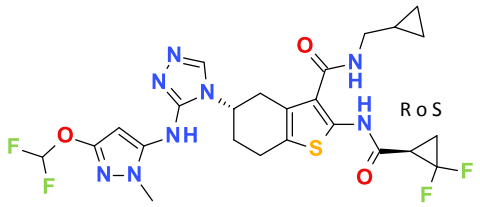
Ejemplo 344



(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[(2,2-difluorociclopropanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 6 con el intermediario 436 (95,0 mg, 0,17 mmol), ácido 2,2-difluorociclopropanocarboxílico (21,03 mg, 0,17 mmol), piridina (69 µL, 0,86 mmol), T3P (205 µL, 0,34 mmol) y DCM (5 ml). Duración de la reacción: 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml) luego se añadió agua (15 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. La purificación por HPLC de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (ácido fórmico 0,1%) en agua (ácido fórmico 0,1%) proporcionó el compuesto del título (34 mg, 33% de rendimiento). δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,19 (br s, 1H), 6,88 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 5,73 (br s, 1H), 4,63 - 4,37 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 3,22 - 3,14 (m, 1H), 3,09 - 2,88 (m, 3H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,43 - 2,28 (m, 2H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,97 - 1,83 (m, 1H), 1,17 - 0,98 (m, 1H), 0,52 - 0,43 (m, 2H), 0,28 - 0,18 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 583, RT 2,87 minutos (Método 10).

Ejemplo 345

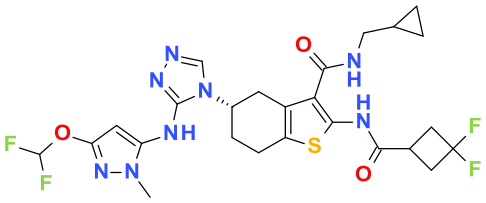


(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R*)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (* o S)

El Ejemplo 344 (29,0 mg, 0,05 mmol) se separó por SFC (usando 10% de metanol: 90% CO_2 con Columna Chiralcel OJ-H 25 cm a 15 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un isómero único (6 mg, 21% de rendimiento). δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,23 (br s, 1H), 6,88 (t, J = 73,9 Hz, 1H), 5,74 (br s, 1H), 4,60 – 4,39 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,35 - 3,31 (m, 1H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,11 – 2,86 (m, 3H), 2,85 – 2,73 (m, 1H), 2,40 – 2,28 (m, 2H), 2,14 – 2,03 (m, 1H), 1,97 – 1,83 (m, 1H), 1,13 – 1,01 (m, 1H), 0,52 – 0,44 (m, 2H), 0,27 – 0,21 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 583, RT 2,88 minutos (Método 10). SFC quiral** RT = 29,57 minutos.

** Análisis quiral usando la columna Chiralcel OJ-H (4,6 x 250 mm 5 µm), caudal de flujo 4 ml/min, eluyendo con 20% Metanol: 80% CO_2, tiempo de corrida 50 minutos.

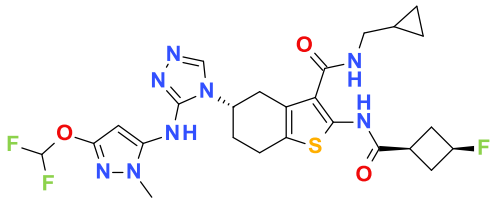
Ejemplo 346



(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 6 con el intermediario 436 (47 mg, 0,09 mmol), ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (11,6 mg, 0,09 mmol), piridina (34 µL, 0,43 mmol), T3P (101 µL, 0,17 mmol), y DCM (5 ml). Duración de la reacción: 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) luego se añadió agua (15 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. La purificación por HPLC de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (0,1% ácido fórmico) en agua (0,1% ácido fórmico) proporcionó el compuesto del título (18 mg, 35% de rendimiento). δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,33 y 7,90 (2 x br s, 1H, rotámeros), 7,20 - 6,58 (m, 1H), 5,82 y 5,57 (2 x br s, 1H, rtotamers), 4,57 - 4,45 (m, 1H), 3,61 (br s, 3H), 3,28 - 3,21 (m, 2H), 3,21 - 3,12 (m, 2H), 3,11 - 2,74 (m, 7H), 2,46 - 2,24 (m, 2H), 1,12 - 0,92 (m, 1H), 0,54 - 0,39 (m, 2H), 0,29 - 0,14 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 597, RT 3,01 minutos (Método 10).

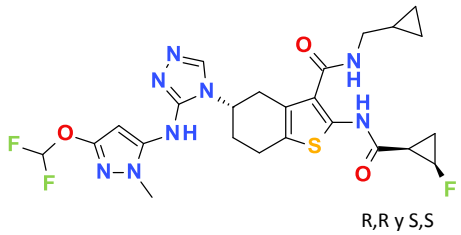
Ejemplo 347



(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[cis-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 6 con el intermediario 436 (76,0 mg, 0,14 mmol), ácido cis-3-fluorociclobutanocarboxílico (16,28 mg, 0,14 mmol), piridina (56 µL, 0,69 mmol), T3P (164 µL, 0,28 mmol), y DCM (5 ml). Duración de la reacción: 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml) luego se añadió agua (15 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. La purificación por HPLC de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (0,1% ácido fórmico) en agua (0,1% ácido fórmico) proporcionó el compuesto del título (42 mg, 53% de rendimiento). δ_H (400 MHz, MeOH-d4) 8,18 (br s, 1H), 6,88 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 5,73 (br s, 1H), 5,10 – 4,86 (m, 1H), 4,61 – 4,44 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,36 – 3,32 (m, 1H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 3,20 – 3,12 (m, 1H), 3,12 – 2,86 (m, 3H), 2,85 – 2,73 (m, 1H), 2,69 – 2,56 (m, 2H), 2,53 – 2,26 (m, 4H), 1,13 – 0,97 (m, 1H), 0,54 – 0,41 (m, 2H), 0,30 – 0,16 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 579, RT 2,83 minutos (Método 10).

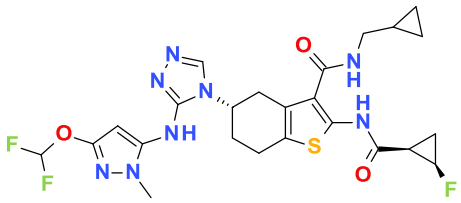
Ejemplo 348

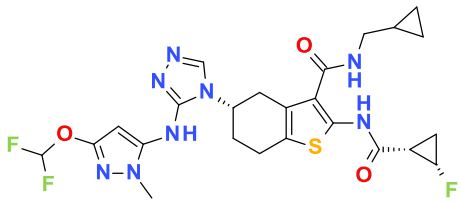


(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1RS,2RS)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

Se añadió hidrazida fórmica 1 M (0,92 ml, 0,919 mmol) en MeOH al intermediario 548 (160 mg, 0,306 mmol). Se añadió MeOH (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Luego se añadió solución acuosa de carbonato de sodio 0,92 M (0,92 ml, 0,919 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C con agitación durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se eliminó MeOH bajo presión reducida y se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) antes de la concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (0,1% ácido fórmico) en agua (ácido fórmico 0,1%) para suministrar el compuesto del título (70 mg, 40% de rendimiento). δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,34 y 7,91 (2 x s, 1H, rotámeros), 7,16 – 6,64 (m, 1H), 5,82 y 5,58 (2 x s, 1H, rotámeros), 5,01 – 4,76 (m, 1H), 4,62 – 4,39 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,29 – 3,22 (m, 2H), 3,18 (dd, J = 13,9, 7,0 Hz, 1H), 3,12 – 2,81 (m, 3H), 2,49 – 2,21 (m, 2H), 2,12 – 1,99 (m, 1H), 1,86 – 1,65 (m, 1H), 1,36 – 1,19 (m, 1H), 1,15 – 0,88 (m, 1H), 0,57 – 0,38 (m, 2H), 0,32 – 0,13 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 565, RT 2,61 minutos (Método 10).

Ejemplo 349 & 350





(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Ejemplo 348 se separó por SFC quiral para proporcionar los compuestos del título:

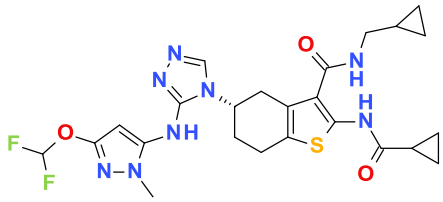
Isómero 1 (4,5 mg, 7% de rendimiento) δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,19 (s, 1H), 6,88 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,99 – 4,89 (m, 1H), 4,57 – 4,51 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,35 – 3,32 (m, 1H), 3,29 – 3,24 (m, 1H), 3,19 – 3,13 (m, 1H), 3,10 – 3,02 (m, 1H), 3,01 – 2,86 (m, 2H), 2,38 – 2,30 (m, 2H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,82 – 1,68 (m, 1H), 1,31 – 1,23 (m, 1H), 1,13 – 1,01 (m, 1H), 0,52 – 0,42 (m, 2H), 0,29 – 0,21 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 565, RT 2,62 minutos (Método 10). SFC quiral* RT = 4,67 minutos.

Isómero 2 (21 mg, 36% de rendimiento) δ_H (500 MHz, MeOH-d4)

8,17 (s, 1H), 6,88 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,98 – 4,90 (m, 1H), 4,61 – 4,47 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,35 – 3,31 (m, 1H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 3,22 – 3,14 (m, 1H), 3,06 (dd, J = 15,5, 9,7 Hz, 1H), 3,00 – 2,84 (m, 2H), 2,40 – 2,27 (m, 2H), 2,13 – 1,97 (m, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 1,31 – 1,23 (m, 1H), 1,12 – 1,01 (m, 1H), 0,51 – 0,43 (m, 2H), 0,27 – 0,20 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 565, RT 2,62 minutos (Método 10). SFC quiral* RT = 5,79 minutos.

* Análisis quiral usando la columna CHIRALPAK ID (4,6 x 250 mm 5 µm), caudal de flujo 2,4 ml/min, eluyendo con CO_2/(MeOH+isopropilamina 0,5%) 65/35%, tiempo de corrida de 10 minutos en un SFC Berger.

Ejemplo 351

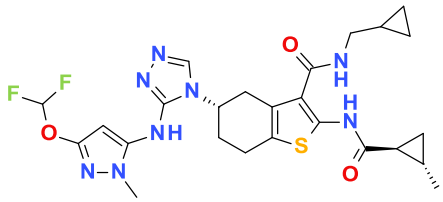


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

Se añadió hidrazida fórmica 1 M (0,23 ml, 0,23 mmol) en MeOH al intermediario 550 (38,0 mg, 0,08 mmol). Se añadió MeOH (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Luego se añadió solución acuosa de carbonato de sodio 0,92 M (0,25 ml, 0,23 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C con agitación durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se eliminó el MeOH bajo vacío y se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron

($MgSO_4$) antes de la concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (ácido fórmico 0,1%) en agua (ácido fórmico 0,1%) para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 38% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 12,03 (s, 1H, Rotámero mayor), 11,23 and11,19 (2 x s, 1H), 8,74 (s, 1H, rotámero menor), 8,40 y 8,19 (2 x s, 1H), 7,81 – 7,54 (m, 1H), 7,45 – 6,87 (m, 1H), 5,90 y 5,65 (2 x s, 1H), 4,62 – 4,27 (m, 1H), 3,57 y 3,48 (s, 3H), 3,24 – 3,02 (m, 3H), 3,03 – 2,89 (m, 1H), 2,89 – 2,78 (m, 2H), 2,28 – 2,12 (m, 2H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,07 – 0,95 (m, 1H), 0,90 – 0,80 (m, 4H), 0,40 – 0,31 (m, 2H), 0,23 – 0,15 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 547, RT 2,78 minutos (Método 10).

Ejemplo 352

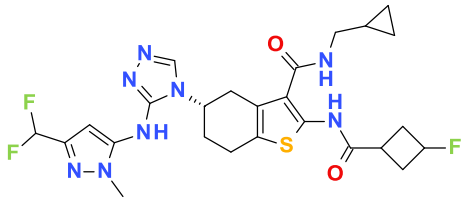


(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 6 con el intermediario 436 (59,2 mg, 0,115 mmol), ácido (1S,2S)-2-metilciclopropanocarboxílico (12 µL), piridina (50 µL, 0,61 mmol), T3P [solución 50% en masa en EtOAc] (135 µL, 0,23 mmol), y DCM (3 ml). Duración de la reacción: 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (20 ml), agua (20 ml), DCM (20 ml) y algunas gotas de metanol. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 35 ml)

con algunas gotas de metanol. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron bajo vacío. La purificación por cromatografía en columna eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM seguido por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 0-80% MeCN en H_2O (pH10, NH_3) proporcionó el compuesto del título (26 mg, 41% de rendimiento) como una mezcla de rotámeros (7:3). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 12,04 (s, 0,7H), 11,31 – 11,14 (m, 1H), 8,75 (s, 0,3H), 8,47 – 8,15 (m, 1H), 7,82 – 7,65 (m, 1H), 7,46 – 6,88 (m, 1H), 6,05 – 5,53 (m, 1H), 4,61 – 4,24 (m, 1H), 3,62 – 3,43 (m, 3H), 3,23 – 3,04 (m, 3H), 3,05 – 2,90 (m, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,31 – 2,12 (m, 2H), 1,68 (dt, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 1,30 – 1,19 (m, 1H), 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,07 – 0,95 (m, 2H), 0,73 – 0,66 (m, 1H), 0,36 (dt, J = 9,4, 3,1 Hz, 2H), 0,24 – 0,13 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 561, RT 1,76 minutos (Método 26)

Ejemplo 353

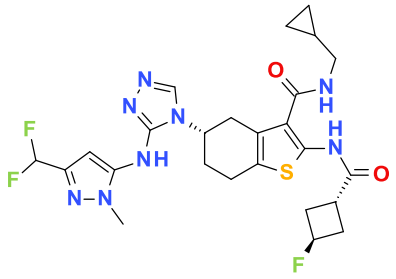


(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 6 con el intermediario 425 (93 mg, 0,17 mmol), ácido 3-fluorociclobutanocarboxílico (15 µL, 0,17 mmol), piridina (70 µL, 0,87 mmol), T3P (207 µL, 0,35 mmol), y DCM (10 ml). Duración de la reacción: 16 horas. La mezcla de

reacción se diluyó con DCM (30 ml) luego se añadió agua (15 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. La purificación por cromatografía en columna eluting 0 - 100% de EtOAc en heptano seguido por HPLC de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (ácido fórmico 0,1%) en agua (ácido fórmico 0,1%) proporcionó el compuesto del título (51 mg, 51% de rendimiento). δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,31 (s, 1H), 6,61 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,34 - 5,12 (m, 1H), 4,64 - 4,43 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,36 - 3,32 (m, 2H), 3,25 (dd, J = 13,8, 7,1 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 3,11 - 2,84 (m, 3H), 2,67 - 2,46 (m, 4H), 2,41 - 2,29 (m, 2H), 1,14 - 0,97 (m, 1H), 0,53 - 0,41 (m, 2H), 0,29 - 0,20 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 563, RT 2,81 minutos (Método 10).

Ejemplo 354



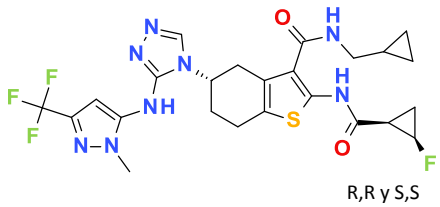
(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El Ejemplo 353 (45 mg, 0,08 mmol) se separó por SFC quiral para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 57% de rendimiento). δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,18 (s, 1H), 6,61 (t,

J = 55,2 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,35 – 5,13 (m, 1H), 4,64 – 4,50 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,36 – 3,31 (m, 2H), 3,25 (dd, J = 13,8, 7,1 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 3,12 – 3,02 (m, 1H), 3,03 – 2,85 (m, 2H), 2,70 – 2,46 (m, 4H), 2,41 – 2,29 (m, 2H), 1,11 – 0,99 (m, 1H), 0,51 – 0,41 (m, 2H), 0,27 – 0,19 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 563, RT 2,82 minutos (Método 10). SFC quiral* RT = 10,25 minutos.

* Análisis quiral usando La columna Chiralpak IC (4,6 x 250 mm 5 µm), caudal de flujo 4 ml/min, eluyendo con 40% Etanol: 60% CO_2, tiempo de corrida de 15 minutos.

Ejemplo 355

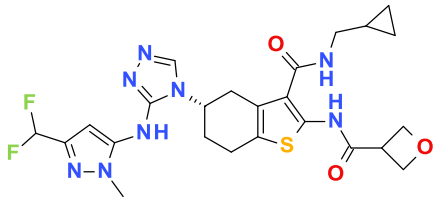


(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1RS,2RS)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

Se añadió hidrazida fórmica 1 M (0,86 ml, 0,858 mmol) en MeOH al intermediario 552 (150 mg, 0,286 mmol). Se añadió MeOH (3 ml) y la reacción se agitó durante 30 min. Luego se añadió solución acuosa de carbonato de sodio 0,92 M (0,86 ml, 0,858 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C con agitación durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, Se eliminó MeOH bajo vacío y se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó HPLC de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de

acetonitrilo (ácido fórmico 0,1%) en agua (ácido fórmico 0,1%) para suministrar el compuesto del título (73 mg, 44% de rendimiento). δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,34 y 7,95 (2 x br s, 1H, isómeros), 6,48 y 6,23 (2 x br s, 1H, isómeros), 5,01 – 4,88 y 4,81 – 4,72 (2 x m, 1H, isómeros), 4,67 – 4,47 (m, 1H), 3,76 (br s, 3H), 3,40 – 3,33 (m, 1H), 3,28 – 3,13 (m, 2H), 3,11 – 2,80 (m, 3H), 2,51 – 2,23 (m, 2H), 2,14 – 1,95 (m, 1H), 1,83 – 1,65 (m, 1H), 1,34 – 1,21 (m, 1H), 1,15 – 0,96 (m, 1H), 0,56 – 0,39 (m, 2H), 0,31 – 0,20 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 567, RT 2,87 minutos (Método 10).

Ejemplo 356

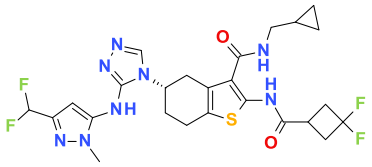


N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]oxetane-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 6 con el intermediario 425 (45 mg, 0,08 mmol), ácido oxetano-3-carboxílico (6 µL, 0,08 mmol), piridina (34 µL, 0,42 mmol), T3P (100 µL, 0,17 mmol), y DCM (5 ml). Duración de la reacción: 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) luego se añadió agua (15 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. La purificación por HPLC de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (ácido fórmico 0,1%) en agua (ácido fórmico

0,1%) seguido por HPLC de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (hidróxido de amonio 0,2%) en agua (hidróxido de amonio 0,2%) proporcionó el compuesto del título (3 mg, 6% de rendimiento). δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,38 (br s, 1H), 6,61 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,28 (br s, 1H), 4,91 – 4,84 (m, 4H), 4,61 – 4,49 (m, 1H), 4,11 – 4,00 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,37 – 3,32 (m, 1H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 3,19 – 3,12 (m, 1H), 3,11 – 2,87 (m, 3H), 2,41 – 2,30 (m, 2H), 1,10 – 0,99 (m, 1H), 0,51 – 0,43 (m, 2H), 0,28 – 0,19 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 547, RT 2,18 minutos (Método 10).

Ejemplo 357

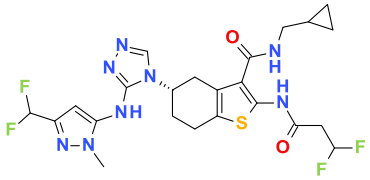


(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 6 con el intermediario 425 (46 mg, 0,09 mmol), ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (15 µL, 0,09 mmol), piridina (35 µL, 0,43 mmol), T3P (102 µL, 0,17 mmol), y DCM (5 ml). Duración de la reacción: 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) luego se añadió agua (15 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. La purificación por HPLC de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (ácido fórmico 0,1%) en agua (ácido fórmico 0,1%) proporcionó el compuesto

del título (32 mg, 64% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 12,06 (s, 1H, rotámero mayor), 11,04 (s, 1H), 8,74 (s, 1H, rotámero menor), 8,39 y 8,19 (2 x s, 1H), 7,89 - 7,67 (m, 1H), 7,03 - 6,49 (m, 1H), 6,40 y 6,20 (2 x s, 1H), 4,63 - 4,30 (m, 1H), 3,70 y 3,60 (2 x s, 3H), 3,29 - 3,24 (m, 1H), 3,21 - 3,02 (m, 3H), 3,02 - 2,71 (m, 7H), 2,31 - 2,11 (m, 2H), 1,04 - 0,92 (m, 1H), 0,41 - 0,30 (m, 2H), 0,24 - 0,11 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 581, RT 2,93 minutos (Método 10).

Ejemplo 358

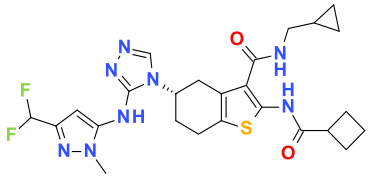


(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(3,3-difluoropropanoilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 6 con el intermediario 425 (45,0 mg, 0,08 mmol), ácido 3,3-difluoropropanoico (15 µL, 0,08 mmol), piridina (34 µL, 0,42 mmol), T3P (100 µL, 0,17 mmol), y DCM (5 ml). Duración de la reacción: 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) luego se añadió agua (15 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. La purificación por HPLC de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (ácido fórmico 0,1%) en agua (ácido fórmico 0,1%) proporcionó el compuesto del título (20 mg, 42% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 12,06 (s, 1H, rotámero

mayor), 11,11 y 11,08 (2 x s, 1H), 8,74 (s, 1H, rotámero menor), 8,39 y 8,19 (2 x s, 1H), 7,90 – 7,66 (m, 1H), 7,05 – 6,58 (m, 1H), 6,40 (s, 1H, rotámero menor), 6,36 (tt, J = 55,7, 4,6 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H, rotámero mayor), 4,60 – 4,33 (m, 1H), 3,70 y 3,60 (2 x s, 3H), 3,26 – 3,03 (m, 5H), 3,02 – 2,79 (m, 3H), 2,30 – 2,15 (m, 2H), 1,12 – 0,90 (m, 1H), 0,40 – 0,28 (m, 2H), 0,22 – 0,10 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 555, RT 2,61 minutos (Método 10).

Ejemplo 359

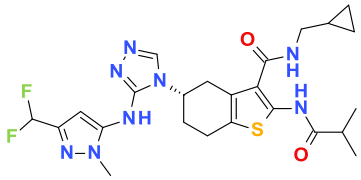


(5S)-2-(ciclobutanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 6 con el intermediario 425 (70 mg, 0,13 mmol), ácido ciclobutanocarboxílico (15 µL, 0,13 mmol), piridina (53 µL, 0,65 mmol), T3P (156 µL, 0,26 mmol), y DCM (5 ml). Duración de la reacción: 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) luego se añadió agua (15 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. La purificación por HPLC de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (ácido fórmico 0,1%) en agua (ácido fórmico 0,1%) proporcionó el compuesto del título (36 mg, 49% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 12,07 (s, 1H, rotámero

mayor), 11,09 y 11,05 (2 x s, 1H), 8,73 (s, 1H, rotámero menor), 8,39 y 8,19 (2 x s, 1H), 7,69 – 7,48 (m, 1H), 7,02 – 6,56 (m, 1H), 6,40 y 6,19 (2 x s, 1H), 4,53 – 4,36 (m, 1H), 3,70 y 3,60 (2 x s, 3H), 3,25 – 3,11 (m, 2H), 3,10 – 2,94 (m, 2H), 2,92 – 2,79 (m, 2H), 2,29 – 2,09 (m, 6H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,86 – 1,75 (m, 1H), 1,12 – 0,89 (m, 1H), 0,41 – 0,29 (m, 2H), 0,25 – 0,11 (m, 2H). 1H missing bajo el agua. LCMS $[M+H]^+$ 545, RT 2,94 minutos (Método 10).

Ejemplo 360

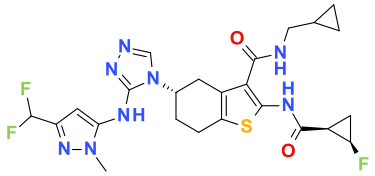


(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(2-metilpropanoilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 6 con el intermediario 425 (70 mg, 0,13 mmol), ácido 2-metilpropanoico (98%, 15 µL, 0,13 mmol), piridina (53 µL, 0,65 mmol), T3P (156 µL, 0,26 mmol), y DCM (5 ml). Duración de la reacción: 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) luego se añadió agua (15 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. La purificación por HPLC de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (ácido fórmico 0,1%) en agua (ácido fórmico 0,1%) proporcionó el compuesto del título (35 mg, 48% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 12,07 (s, 1H, rotámero

mayor), 11,25 y 11,20 (2 x s, 1H), 8,74 (s, 1H, rotámero menor), 8,39 y 8,19 (2 x s, 1H), 7,65 – 7,52 (m, 1H), 6,99 – 6,48 (m, 1H), 6,40 y 6,20 (2 x s, 1H), 4,52 – 4,37 (m, 1H), 3,70 y 3,60 (2 x s, 3H), 3,25 – 3,12 (m, 2H), 3,11 – 2,95 (m, 2H), 2,92 – 2,79 (m, 2H), 2,72 – 2,64 (m, 1H), 2,28 – 2,15 (m, 2H), 1,16 – 1,11 (m, 6H), 1,05 – 0,95 (m, 1H), 0,39 – 0,31 (m, 2H), 0,21 – 0,15 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 533, RT 2,83 minutos (Método 10).

Ejemplo 361



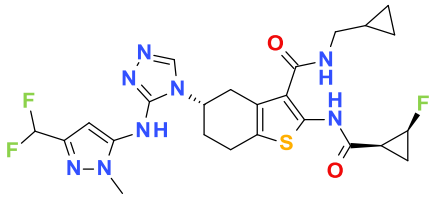
R,R y S,S

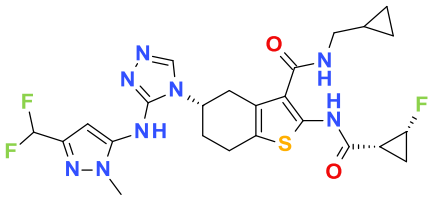
(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1RS,2RS)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 6 con el intermediario 425 (160 mg, 0,3 mmol), ácido cis-2-fluorociclopropanocarboxílico (15 µL, 0,3 mmol), piridina (120 µL, 1,49 mmol), T3P (356 µL, 0,6 mmol), y DCM (30 ml). Duración de la reacción: 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) luego se añadió agua (15 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. La purificación por cromatografía en columna eluyendo con 0 - 100% de EtOAc en heptano proporcionó el compuesto del título como una mezcla de 2 diastereoisómeros cis (105 mg, 61% de rendimiento). δ_H (500

MHz, Metanol-d4) 8,35 y 7,92 (2 x s, 1H, isómeros), 6,62 (t, J = 55,6 Hz, 1H), 6,38 y 6,15 (2 x s, 1H, isómeros), 4,95 y 4,81 (2 x m, 1H, isómeros), 4,64 – 4,43 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,38 – 3,33 (m, 1H), 3,29 – 3,23 (m, 1H), 3,22 – 3,12 (m, 1H), 3,13 – 2,84 (m, 3H), 2,43 – 2,29 (m, 2H), 2,08 – 2,02 (m, 1H), 1,82 – 1,68 (m, 1H), 1,32 – 1,25 (m, 1H), 1,12 – 1,02 (m, 1H), 0,53 – 0,43 (m, 2H), 0,29 – 0,20 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 549, RT 2,51 minutos (Método 10).

Ejemplo 362 & 363





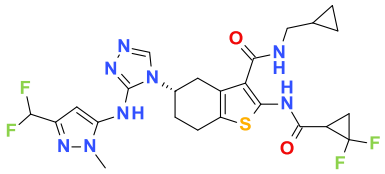
(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (362)
(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (363)
El compuesto del título se preparó por SFC quiral la purificación del Ejemplo 361 (85 mg) usando una columna Chiralcel OJ-H 250 x 21,2 mm 5 µm, se eluyó con un gradiente de 3 a 40% de MeOH (+NH_4OH 0,1%) en CO_2 con un caudal de flujo de 100 ml/min en un Waters Prep 100-SQD2, para proporcionar los compuestos del título:
Pico 1 (38 mg, 45% de rendimiento): δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 12,08 (s, 0,6H), 11,31 (s, 1H), 8,76 (s, 0,4H), 8,41 (s,

0,4H), 8,21 (s, 0,6H), 7,75 (s, 1H), 6,87 (t, J = 55,5 Hz, 0,4H), 6,76 (t, J = 55,5 Hz, 0,6H), 6,41 (s, 0,4H), 6,21 (s, 0,6H), 5,10 – 4,76 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,71 (s, 1,2H), 3,61 (s, 2,8H), 3,25 – 2,92 (m, 4H), 2,90 – 2,79 (m, 2H), 2,30 – 2,13 (m, 3H), 1,71 – 1,55 (m, 1H), 1,30 – 1,13 (m, 1H), 1,06 – 0,94 (m, 1H), 0,42 – 0,29 (m, 2H), 0,23 – 0,11 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 549, RT 1,70 minutos (Método 26). SFC quiral* RT 5,31 minutos.

Pico 2 (12 mg, 14% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 12,06 (s, 0,6H), 11,28 (s, 1H), 8,76 (s, 0,4H), 8,41 (s, 0,4H), 8,20 (s, 0,6H), 7,80 – 7,65 (m, 1H), 6,87 (d, J = 55,5 Hz, 0,4H), 6,75 (t, J = 55,5 Hz, 0,6H), 6,42 (s, 0,4H), 6,21 (s, 0,6H), 5,09 – 4,79 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,71 (s, 1,2H), 3,61 (s, 1,8H), 3,21 – 2,78 (m, 6H), 2,21 (m, 3H), 1,70 – 1,52 (m, 1H), 1,20 (s, 1H), 1,04 – 0,87 (m, 1H), 0,42 – 0,30 (m, 2H), 0,22 – 0,16 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 549, RT 1,69 minutos (Método 26). SFC quiral* RT 5,15 minutos.

* El análisis quiral se llevó a cabo usando una columna Chiral Art Cellulose SJ (4,6 x 150 mm 5 µm), caudal de flujo 3 ml/min eluyendo con un gradiente de 3 a 40% de MeOH (+ NH_4OH 0,1%), usando un tiempo de corrida de 6,5 minutos en un Waters UPC2 – QDa.

Ejemplo 364

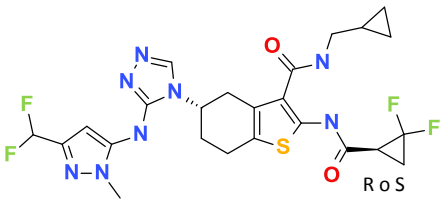


(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[(2,2-difluorociclopropanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-

(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 6 con el intermediario 425 (80 mg, 0,15 mmol), ácido 2,2-difluorociclopropanocarboxílico (15 µL, 0,15 mmol), piridina (60 µL, 0,75 mmol), T3P (178 µL, 0,3 mmol), y DCM (10 ml). Duración de la reacción: 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) luego se añadió agua (10 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. La purificación por HPLC de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (ácido fórmico 0,1%) en agua (ácido fórmico 0,1%) proporcionó el compuesto del título (55 mg, 65% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,34 y 7,91 (2 x s, 1H, rotámeros), 6,61 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,33 y 6,11 (2 x s, 1H, rotámeros), 4,65 – 4,46 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,35 – 3,32 (m, 1H), 3,28 – 3,22 (m, 1H), 3,22 – 3,14 (m, 1H), 3,11 – 2,88 (m, 3H), 2,88 – 2,76 (m, 1H), 2,44 – 2,29 (m, 2H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,12 – 1,02 (m, 1H), 0,52 – 0,43 (m, 2H), 0,29 – 0,19 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 567, RT 2,77 minutos (Método 10).

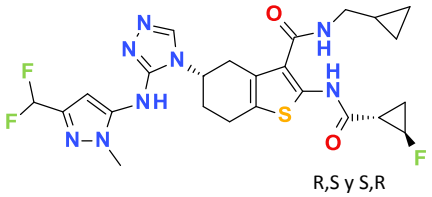
Ejemplo 365



(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R*)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-

il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (* o S)
El compuesto del título se obtuvo por SFC quiral la purificación del Ejemplo 364 (38 mg) usando un gradiente de 10 a 25% de MeOH (+ NH4OH 0,1%) en CO_2 usando una columna Lux Cellulose-3 250 x 21,2 mm 5 µm, con un caudal de flujo de 100 ml/min en un Waters Prep 100-SQD2, para proporcionar el compuesto del título (el primer pico eluido) como un sólido blanco (12 mg 32% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 12,08 (s, 0,6H), 11,31 – 11,21 (m, 1H), 8,76 (s, 0,4H), 8,41 (s, 0,4H), 8,20 (s, 0,6H), 7,96 – 7,82 (m, 1H), 6,87 (t, J = 55,1 Hz, 0,4H), 6,75 (t, J = 55,1 Hz, 0,6H), 6,41 (s, 0,4H), 6,20 (s, 0,6H), 4,54 – 4,41 (m, 1H), 3,71 (s, 1,2H), 3,61 (s, 1,8H), 3,23 – 2,76 (m, 7H), 2,31 – 2,14 (m, 2H), 2,10 – 1,96 (m, 2H), 1,05 – 0,95 (m, 1H), 0,40 – 0,32 (m, 2H), 0,22 – 0,13 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 565, RT 1,86 minutos (Método 26). SFC quiral** RT 4,72 minutos.
** El análisis quiral se llevó a cabo usando una columna Lux Cellulose-3 (4,6 x 150 mm 3 µm), caudal de flujo 3 ml/min eluyendo con un gradiente de 10 a 25% de MeOH (+ NH4OH 0,1%), usando un tiempo de corrida de 6,5 minutos en un Waters UPC2 – QDa

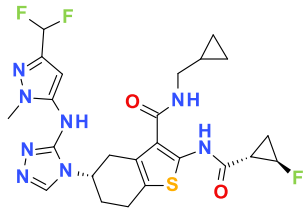
Ejemplo 366



(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1RS,2SR)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 6 con el intermediario 425 (150 mg, 0,28 mmol), ácido rac-(1S,2R)-2-fluorociclopropanocarboxílico (15 µL, 0,28 mmol), piridina (113 µL, 1,4 mmol), T3P (334 µL, 0,56 mmol), y DCM (10 ml). Duración de la reacción: 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) luego se añadió agua (15 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. La purificación por cromatografía en columna eluyendo con 0 - 100% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de dos diastereoisómeros trans (112 mg, 70% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,27 (br.s, 1H), 6,61 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,30 (br.s, 1H), 4,94 – 4,74 (m, 1H), 4,60 – 4,50 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,36 – 3,32 (m, 1H), 3,28 – 3,24 (m, 1H), 3,23 – 3,12 (m, 1H), 3,10 – 2,80 (m, 3H), 2,41 – 2,27 (m, 3H), 1,60 – 1,47 (m, 1H), 1,41 – 1,30 (m, 1H), 1,15 – 1,02 (m, 1H), 0,55 – 0,40 (m, 2H), 0,31 – 0,19 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 549, RT 2,71 minutos (Método 10).

Ejemplo 367



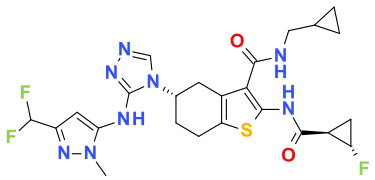
(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó por SFC quiral la

purificación del Ejemplo 366 (105 mg) usando una columna Lux Cellulose-3 250 x 21,2 mm 5 µm, eluyendo con un gradiente de 10 a 25% de MeOH (+ NH4OH 0,1%) en CO_2, con un caudal de flujo 100 ml/min en un Waters Prep 100-SQD2, para proporcionar el producto del título (el segundo pico eluido) como un sólido blanco (31 mg, 31%Yield). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 12,07 (s, 0,6H), 11,20 (m, 1H), 8,76 (s, 0,4H), 8,40 (s, 0,4H), 8,19 (s, 0,6H), 7,89 (m, 1H), 6,87 (t, J = 55,1 Hz, 0,4H), 6,75 (t, J = 55,1 Hz, 0,6H), 6,41 (s, 0,4H), 6,20 (s, 0,6H), 5,04 – 4,70 (m, 1H), 4,54 – 4,32 (m, 1H), 3,71 (s, 1,2H), 3,61 (s, 2,8H), 3,23 – 3,02 (m, 3H), 3,00 – 2,73 (m, 3H), 2,64 – 2,55 (m, 1H), 2,30 – 2,12 (m, 2H), 1,63 – 1,41 (m, 1H), 1,30 – 1,19 (m, 1H), 1,06 – 0,93 (m, 1H), 0,41 – 0,32 (m, 2H), 0,23 – 0,14 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 549, RT 1,83 minutos (Método 26). SFC quiral* RT 5,71 minutos.

*El análisis quiral se llevó a cabo usando una columna Lux Cellulose-3 (4,6 x 150 mm 3 µm), caudal de flujo 3 ml/min eluyendo con un gradiente de 10 a 25% de MeOH (+ NH4OH 0,1%), usando un tiempo de corrida de 6,5 minutos en un Waters UPC2 – QDa. LC, RT 5,71 minutos

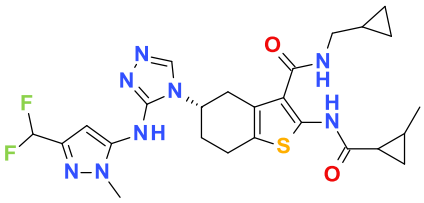
Ejemplo 368



(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 229, intermediario 632 (785 mg, 1,12 mmol) y estequiometría de reactivos comparable. La purificación por servicio de HPLC prep proporcionó el compuesto del título (216 mg, 32% de rendimiento). δ_H (400 MHz, MeOH-d4) 8,23 (s, 1H), 6,62 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,84 (dddd, J = 64,2, 6,3, 3,4, 1,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,37 – 3,22 (m, 2H), 3,18 (dd, J = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 3,11 – 2,84 (m, 3H), 2,42 – 2,28 (m, 3H), 1,62 – 1,46 (m, 1H), 1,36 (dq, J = 12,9, 6,4 Hz, 1H), 1,14 – 0,99 (m, 1H), 0,54 – 0,41 (m, 2H), 0,31 – 0,20 (m, 2H).). LCMS $[M+H]^+$ 549, RT 1,64 minutos (Método 26).

Ejemplo 369

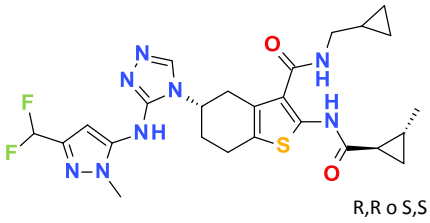


(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[(2-metilciclopropanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 6 con el intermediario 425 (50 mg, 0,09 mmol), ácido 2-metilciclopropanocarboxílico (9,3 mg, 0,09 mmol), piridina (37,6 µL, 0,46 mmol), T3P (111 µL, 0,18 mmol) y DCM (10 ml). Duración de la reacción: 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) luego se añadió agua (25 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo

vacío. La purificación por HPLC (Método 4) proporcionó el compuesto del título (31 mg, 60% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,33 y 7,91 (2 x s, 1H, rotámeros), 6,81 – 6,46 (m, 1H), 6,36 y 6,11 (2 x s, 1H, rotámeros), 4,69 – 4,40 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,30 – 3,23 (m, 2H), 3,23 – 3,13 (m, 1H), 3,14 – 2,81 (m, 3H), 2,44 – 2,25 (m, 2H), 1,91 – 1,79 y 1,60 – 1,50 (2 x m, 1H, rotámeros), 1,47 – 1,35 (m, 1H), 1,25 – 1,15 (m, 4H, rotámero 1H), 1,13 – 1,03 (m, 1H, rotámero 1H), 0,99 – 0,90 y 0,83 – 0,75 (m, 1H, rotámeros), 0,55 – 0,40 (m, 2H), 0,35 – 0,17 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 545, RT 2,94 minutos (Método 10).

Ejemplo 370



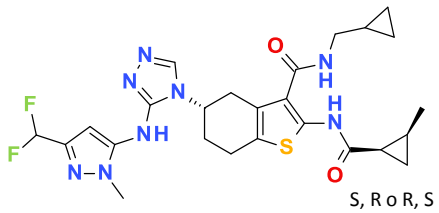
(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R*,2R*)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (* o S)

El compuesto del título se preparó por SFC quiral la purificación del Ejemplo 369 usando una columna Chiralpak IG (20 mm x 250 mm, 5 µm), se eluyó con 50:50 de IPA:CO_2 (0,2% v/v NH_3) a un caudal de 50 ml/min a 150 Bar, para proporcionar el producto del título (el segundo pico eluido) como un sólido blanco después de la evaporación del solvente (51 mg, 25% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 12,08 (s, 0,6H), 11,24 (s, 0,4H), 11,19 (s, 0,6H), 8,75 (s, 0,4H), 8,41 (s, 0,4H), 8,20 (s, 0,6H), 7,79 – 7,66 (m, 1H), 6,87 (t, J = 55,1 Hz, 0,4H), 6,75 (t, J = 55,1 Hz, 0,6H),

6,41 (s, 0,4H), 6,20 (s, 0,6H), 4,54 – 4,39 (m, 1H), 3,71 (s, 1,2H), 3,61 (s, 1,8H), 3,24 – 2,91 (m, 4H), 2,91 – 2,79 (m, 2H), 2,30 – 2,13 (m, 2H), 1,69 (dt, J = 8,3, 4,3 Hz, 1H), 1,33 – 1,21 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,10 – 0,95 (m, 2H), 0,77 – 0,67 (m, 1H), 0,40 – 0,31 (m, 2H), 0,23 – 0,15 (m, 2H). Tautómeros. LCMS $[M+H]^+$ 543, RT 2,01 minutos (Método 26). SFC quiral** RT 2,34 minutos.

** El análisis quiral se llevó a cabo usando una columna Chiralpak IG (4,6mm x 250mm, 5 µm), se eluyó con 50:50 IPA:CO_2 (0,2% v/v NH3)a una tasa de 4 ml/min a 125 Bar.

Ejemplo 371

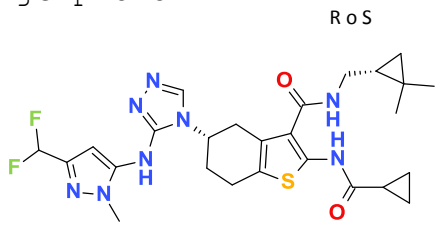


(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R*,2S*)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (*1R,2S o 1S,2R)

El compuesto del título se preparó por SFC quiral la purificación del intermediario Ejemplo 369 usando una columna Chiralpak IG (20 mm x 250mm, 5 µm), se eluyó con 50:50 IPA:CO_2 (0,2% v/v NH_3) a una tasa de 50 ml/min a 150 Bar, para proporcionar el producto del título (el primer pico eluido) como un sólido blanco después de la evaporación del solvente (12 mg, 6% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 12,08 (s, 0,6H), 11,30 (s, 0,4H), 11,26 (s, 0,6H), 8,75 (s, 0,4H), 8,41 (s, 0,4H), 8,21 (s, 0,6H), 7,73 – 7,61 (m, 1H), 6,87 (t, J = 55,1 Hz, 0,4H), 6,75 (t, J = 55,1 Hz, 0,6H), 6,41 (s, 0,4H), 6,21 (s, 0,6H), 4,54 –

4,40 (m, 1H), 3,71 (s, 1,2H), 3,61 (s, 1,8H), 3,24 – 2,92 (m, 4H), 2,91 – 2,79 (m, 2H), 2,27 – 2,14 (m, 2H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,27 – 1,21 (m, 2H), 1,09 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,06 – 0,96 (m, 1H), 0,85 – 0,78 (m, 1H), 0,39 – 0,32 (m, 2H), 0,22 – 0,14 (m, 2H). Tautómeros. LCMS $[M+H]^+$ 543, RT 2,02 minutos (Método 26). SFC quiral** RT 1,71 minutos. ** El análisis quiral se llevó a cabo usando una columna Chiralpak IG (4,6mm x 250mm, 5 µm), se eluyó con 50:50 IPA:CO_2 (0,2% v/v NH_3)a una tasa de 4 ml/min a 125 Bar.

Ejemplo 372



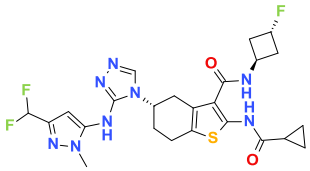
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R*)-2,2-dimetilciclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (* o S)

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 494 (29 mg, 0,0631 mmol), clorhidrato de 2,2-dimetilciclopropil)metanamina (26 mg, 0,191 mmol), trietilamina (26 µL, 0,187 mmol), y DMF (1 ml). Tiempo de reacción: 1,5 horas a 140 °C. La solución se concentró bajo presión reducida, luego se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 - 5% de metanol en DCM para proporcionar una mezcla de isómeros que se separaron por cromatografía quiral (70:30 Heptano:IPA con ChiralPAK AD-H 25 cm, 18 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (Pico 2, 3,5 mg, 9,8% de rendimiento). δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,20 (s, 1H), 6,61

(t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,61 – 4,50 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,51 (dd, J = 14,0, 7,1 Hz, 1H), 3,36 – 3,32 (m, 1H), 3,20 (dd, J = 14,0, 8,1 Hz, 1H), 3,10 – 2,88 (m, 3H), 2,41 – 2,32 (m, 2H), 1,84 – 1,78 (m, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,01 – 0,86 (m, 8H), 0,44 (dd, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 0,15 (t, J = 4,8 Hz, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 559, RT 3,19 minutos (Método 10). LC* quiral* RT = 17,28 minutos.

** El análisis quiral se llevó a cabo usando una columna ChiralPAK AD-H 4,6 x 250 mm, 5 µm, caudal de flujo 1 ml/min eluyendo con 70:30 Heptano:IPA, usando un tiempo de corrida de 25 minutos Waters 2795.

Ejemplo 373

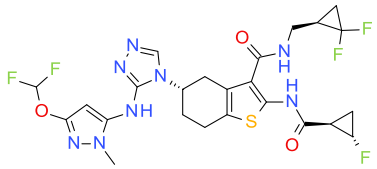


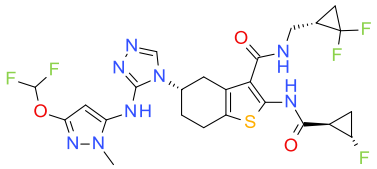
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 494 (29 mg, 0,0631 mmol), clorhidrato de trans-3-fluorociclobutanamina (24 mg, 0,191 mmol), trietilamina (26 µL, 0,187 mmol), y DMF (1 ml). Tiempo de reacción: 1,5 horas a 140 °C. La solución se concentró bajo presión reducida, luego se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 - 5% de metanol en DCM para proporcionar el compuesto del título (8,5 mg, 22% de rendimiento). δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,44 – 7,79 (m, 1H), 6,62 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 6,44 – 6,03 (m, 1H), 5,25 – 5,09 (m, 1H), 4,67 – 4,59 (m, 1H), 4,58 –

4,50 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,99 – 2,91 (m, 1H), 2,90 – 2,83 (m, 1H), 2,66 – 2,54 (m, 2H), 2,49 – 2,37 (m, 2H), 2,36 – 2,28 (m, 2H), 1,85 – 1,77 (m, 1H), 1,04 – 0,89 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 549, RT 2,54 minutos (Método 10).

Ejemplo 374 & 375





(5S)-N-[[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

(5S)-N-[[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

Se añadió solución de anhídrido propilfosfónico. (50%, 308 µL, 0,53 mmol) gota a gota a la suspensión agitada del intermediario 461 (90 mg, 0,17 mmol) y piridina (57 µL, 0,70 mmol) en DCM seco (4 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se evaporaron a sequedad. El sólido resultante se disolvió en acetonitrilo seco (2 ml) luego se añadió a una suspensión de clorhidrato de (2,2-difluorociclopropil)metanamina (75 mg, 0,522 mmol) y trietilamina (98 µL, 0,704 mmol) en

acetonitrilo (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 30 min luego se evaporó a sequedad, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se evaporaron a sequedad. El sólido residual se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con un gradiente de 5 - 95% de acetonitrilo (ácido fórmico 0,1%) en agua (ácido fórmico 0,1%). El producto (una mezcla de diastereómeros) se separó por SFC (Lux i-C5, 250 x 21,2 mm, 5 µm, Fase móvil: 45% de MeOH isocrática (+NH_3 0,2%) en CO_2, Caudal de flujo: 50 ml/min, Temperatura: 40 °C, Presión: 100 bar) para proporcionar los compuestos del título:

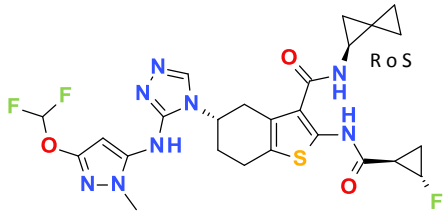
Isómero 1 (16 mg, 34% de rendimiento) δ_H (400 MHz, MeOH-d4) 8,21 (s, 1H), 6,88 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,84 (dddd, J = 64,2, 6,2, 3,4, 1,6 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,60 (s, 4H), 3,43 – 3,24 (m, 2H), 3,03 (dd, J = 25,8, 9,7 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 14,6, 6,4 Hz, 2H), 2,44 – 2,28 (m, 3H), 2,01 (ddt, J = 18,8, 14,8, 7,4 Hz, 1H), 1,52 (dtdd, J = 28,1, 12,0, 7,2, 3,9 Hz, 2H), 1,41 – 1,17 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 601, RT 2,68 minutos (Método siguiente). LC quiral RT 2,07 minutos.

Isómero 2 (18 mg, 38% de rendimiento) δ_H (400 MHz, MeOH-d4) 8,22 (s, 1H), 6,88 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,84 (dddd, J = 64,2, 6,3, 3,4, 1,6 Hz, 1H), 4,62 – 4,44 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,55 – 3,40 (m, J = 7,3 Hz, 2H), 3,27 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 15,5, 9,4 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 15,2, 6,7 Hz, 2H), 2,41 – 2,28 (m, 3H), 1,99 (ddq, J = 14,8, 11,5, 7,4 Hz, 1H), 1,51 (dtdd, J = 28,2, 11,9, 7,2, 3,9 Hz, 2H), 1,36 (dq, J = 12,9, 6,5 Hz, 1H), 1,24 (dtd, J = 13,5, 7,7, 3,8 Hz, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 601, RT 2,40 minutos. LC* quiral RT = 2,07 minutos.

* El análisis quiral se realizó usando una columna Lux i-C5, 250 x 2,1 mm, 5 µm, se eluyó un 50% de MeOH con método isocrático (+ 0,2% NH_3) en CO_2, caudal de flujo de 4 ml/min, 100 bar de presión y un tiempo de corrida de 4,5 min en un Waters UPC2 – QDa

Método LCMS: Columna Acquity CSH C18 50 x 2,1 mm, 1,7 µm, se eluyó con un gradiente de 0-100% MeCN en agua (+ 0,1% TFA), caudal de flujo de 0,6 ml/min, y un tiempo de corrida de 4,5 min.

Ejemplo 376



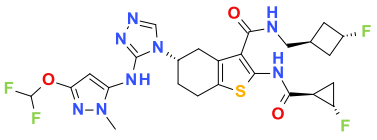
(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-N-[(2R*)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (* o S)

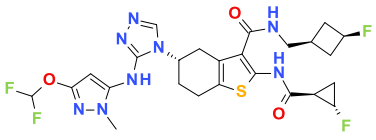
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 3 con el intermediario 461 (100 mg, 0,196 mmol), DIPEA (137 µL, 0,782 mmol), clorhidrato de espiro[2,2]pentan-2-amina (en 2 porciones: 69 & 12 mg, 0,75 mmol), HATU (149 mg, 0,391 mmol) y DMF (2 ml). Duración de la reacción: 1 hora a temperatura ambiente seguido por 2 horas a 70 °C. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml), y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), y se evaporaron a sequedad. El material bruto se

purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con un gradiente 5 - 95% de acetonitrilo (hidróxido de amonio 0,2%) en agua (hidróxido de amonio 0,2%). El producto resultante (una mezcla de diastereómeros) se separó usando cromatografía en columna quiral (Lux Cellulose-2, 370 x 76 mm, 20 µm, Fase móvil: 50% de EtOH en heptano isocrático, Caudal de flujo: 200 ml/min, Temperatura: 35 °C) para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 16% de rendimiento). δ_H (400 MHz, MeOH-d4) 8,56 – 7,77 (m, 1H), 6,89 (t, J = 73,6 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,83 (dddd, J = 64,1, 6,3, 3,4, 1,6 Hz, 1H), 4,59 – 4,45 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,26 – 3,17 (m, 1H), 3,06 – 2,79 (m, 3H), 2,43 – 2,24 (m, 3H), 1,62 – 1,46 (m, 1H), 1,41 – 1,25 (m, 3H), 1,08 – 0,98 (m, 2H), 0,94 – 0,81 (m, 2H), 0,80 – 0,72 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 577, RT 1,63 minutos (Método 26). LC* quiral* RT 3,36 minutos.

** El análisis quiral se realizó usando una columna Lux Cellulose-2 (150 x 4,6 mm 3 µm), se eluyó usando un método isocrático de 50% de EtOH en heptano, caudal de flujo de 1,5 ml/min, 100 bar y un tiempo de corrida de 8 min en un Agilent Infinity II 1290.

Ejemplos 377 & 378





(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[cis-(3-fluorociclobutil)metil]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-

1,2,4-triazol-4-il]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 3 con el intermediario 461 (60 mg, 0,117 mmol), DIPEA (82 µL, 0,469 mmol), clorhidrato de (3-fluorociclobutil)metanaminae (9:1 trans:Cis, en 2 porciones: 48 & 10 mg, 0,415 mmol), HATU (89 mg, 0,235 mmol) y DMF (2 ml). Duración de la reacción: 1 hora a temperatura ambiente seguido por 2 horas a 70 °C. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml), agua (5 ml) y DCM (5 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), y se evaporaron a sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con un gradiente de 5 - 95% de acetonitrilo (hidróxido de amonio 0,2%) en agua (hidróxido de amonio 0,2%). El producto resultante (una mezcla de diastereómeros) se separó usando SFC quiral (25% Metanol: 75% CO_2 con Columna Chiralpak IC 25cm a 15 ml/min) para proporcionar los compuestos del título:

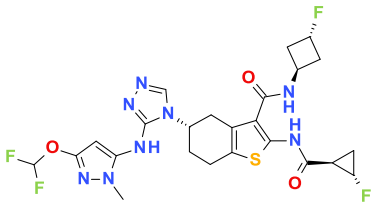
Cis Isómero (Pico 2, 1 mg, 2,5% de rendimiento). δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,16 (br s, 1H), 6,88 (t, J = 73,9 Hz, 1H), 5,73 (br s, 1H), 4,92 – 4,87 (m, 1H), 4,78 – 4,72 (m, 1H), 4,59 – 4,47 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,51 (dd, J = 13,4, 6,4 Hz, 1H), 3,39 – 3,34 (m, 1H), 3,28 – 3,23 (m, 1H), 3,06 – 2,84 (m, 3H), 2,49 – 2,37 (m, 2H), 2,37 – 2,29 (m, 3H), 2,11 – 1,99 (m, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 2H), 1,58 – 1,47 (m, 1H), 1,40 – 1,33 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 597, RT 2,82 minutos (Método 10). SFC quiral* RT = 12,66 minutos.

Trans isómero (Pico 3, 10 mg, 25% de rendimiento). δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,16 (br s, 1H), 6,88 (t, J = 73,9 Hz, 1H),

5,73 (s, 1H), 5,24 – 5,00 (m, 1H), 4,95 – 4,72 (m, 1H), 4,62 – 4,46 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,46 (dd, J = 13,5, 7,8 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 13,6, 7,8 Hz, 1H), 3,29 – 3,21 (m, 1H), 3,06 – 2,84 (m, 3H), 2,64 – 2,51 (m, 1H), 2,48 – 2,04 (m, 7H), 1,61 – 1,46 (m, 1H), 1,40 – 1,31 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 597, RT 2,82 minutos (Método 10). SFC quiral* RT = 14,03 minutos.

* El análisis quiral se llevó a cabo usando una columna CHIRALPAK IC, 25 cm, 15 ml/min, eluyendo con un gradiente de 70/30 CO_2/MEOH, usando un tiempo de corrida de 20 minutos.

Ejemplo 379



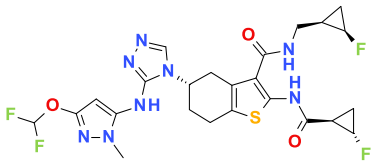
(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 3 con el intermediario 461 (100 mg, 0,196 mmol), DIPEA (137 µL, 0,782 mmol), clorhidrato de trans-3-fluorociclobutanamina (72 mg, 0,573 mmol), HATU (en dos porciones de 89 mg, 1,78 mmol) y DMF (3 ml). Duración de la reacción: 24 horas a temperatura ambiente seguido por 1 hora a 70 °C. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron a sequedad. El material bruto se

purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con un gradiente de 5 - 95% de acetonitrilo (hidróxido de amonio 0,2%) en agua (hidróxido de amonio 0,2%). El producto resultante (una mezcla de diastereómeros) se separó usando SFC quiral (35% Metanol: 65% CO_2 con una columna Chiralpak IC 25cm a 15 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (Pico 2, 23 mg, 96% de rendimiento). δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,17 (br s, 1H), 6,88 (t, J = 73,9 Hz, 1H), 5,73 (br s, 1H), 5,26 – 5,08 (m, 1H), 4,93 – 4,75 (m, 1H), 4,70 – 4,58 (m, 1H), 4,58 – 4,46 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 3,06 – 2,96 (m, 1H), 2,96 – 2,82 (m, 2H), 2,67 – 2,54 (m, 2H), 2,48 – 2,37 (m, 2H), 2,37 – 2,24 (m, 3H), 1,59 – 1,48 (m, 1H), 1,41 – 1,31 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 583, RT 2,70 minutos (Método 10). SFC quiral* RT = 6,34 minutos.

* Columna CHIRALPAK IC, 25 cm, 4 ml/min, eluyendo con un gradiente de 65/35 CO_2/MEOH, usando un tiempo de corrida de 10 minutos.

Ejemplo 380

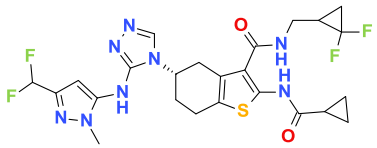


(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 3 con el intermediario 461 (100 mg, 0,196 mmol), DIPEA (137 µL, 0,782 mmol), clorhidrato de [(1R,2R)-2-

fluorociclopropil]metanamina (73 mg, 0,577 mmol), HATU (149 mg, 0,391 mmol) y DMF (2 ml). Duración de la reacción: 1 hora a temperatura ambiente seguido por 1 hora a 70 °C y o/n a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron a sequedad. El material bruto se purificó por HPLC (Método C) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 44% de rendimiento). δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,16 (br s, 1H), 6,88 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 5,74 (br s, 1H), 4,93 – 4,76 (m, 1H), 4,76 – 4,59 (m, 1H), 4,58 – 4,46 (m, 1H), 3,75 – 3,66 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,34 – 3,26 (m, 2H), 3,10 – 3,00 (m, 1H), 3,00 – 2,83 (m, 2H), 2,40 – 2,35 (m, 1H), 2,35 – 2,27 (m, 2H), 1,62 – 1,46 (m, 1H), 1,40 – 1,31 (m, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 1H), 0,86 – 0,69 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 583, RT 2,76 minutos (Método 10).

Ejemplo 381

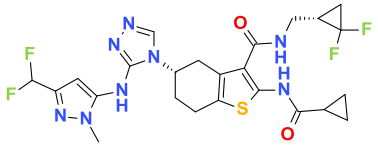


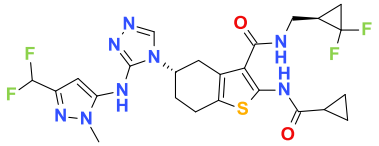
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 494 (29 mg, 0,06 mmol), clorhidrato de (2,2 difluorociclopropil)metanamina (27 mg, 0,19 mmol), trietilamina (26 µL, 0,187 mmol) y DMF (1 ml). Tiempo de reacción: 2 h a 140 °C. Una vez a temperatura

ambiente la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% (metanol 10% en DCM) en DCM para proporcionar una mezcla de isómeros (25 mg, 70% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 8,55 - 7,77 (m, 1H), 6,63 (t, J = 55,0 Hz, 1H), 6,33 (br s, 1H), 4,67 - 4,47 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,63 - 3,45 (m, 2H), 3,32 - 3,28 (m, 1H), 3,15 - 3,04 (m, 1H), 3,04 - 2,86 (m,2H), 2,45 - 2,28 (m, 2H), 2,11 - 1,94 (m, 1H), 1,88 - 1,80 (m, 1H), 1,55 - 1,43 (m, 1H), 1,30 - 1,22 (m, 1H), 1,04 - 0,99 (m, 2H), 0,99 - 0,93 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 567, RT 2,73 minutos (Método 10).

Ejemplos 382 & 383





(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

Los compuestos del título se obtuvieron mediante la separación los dos enantiómeros del Ejemplo 381 por SFC (Chiralpak IC 5 µm 250 x 20 mm Fase móvil: CO_2/MeOH+0,1% IPA 70/30, 50 ml/min, 40 °C, 100 bar):

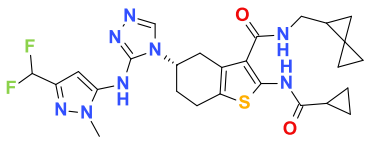
Isómero 1 (Pico 1, 4,3 mg, 20% de rendimiento, 100% de

pureza quiral). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,18 (br s, 1H), 8,60 – 7,74 (m, 2H), 7,02 – 6,61 (m, 1H), 6,27 (br s, 1H), 4,53 – 4,41 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,39 – 3,32 (m, 2H), 3,23 – 3,09 (m, 1H), 3,03 – 2,90 (m, 1H), 2,89 – 2,74 (m, 2H), 2,30 – 2,13 (m, 2H), 2,06 – 1,95 (m, 1H), 1,95 – 1,86 (m, 1H), 1,59 – 1,44 (m, 1H), 1,35 – 1,25 (m, 1H), 0,89 – 0,79 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 567, RT 2,72 minutos (Método 10). SFC quiral* RT = 15,33

Isómero 2 (5,6 mg, 25% de rendimiento, 95,7% de pureza quiral). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,19 (br s, 1H), 8,86 – 7,66 (m, 2H), 7,09 – 6,57 (m, 1H), 6,50 – 6,03 (m, 1H), 4,53 – 4,41 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,45 – 3,31 (m, 2H), 3,22 – 3,08 (m, 1H), 3,01 – 2,91 (m, 1H), 2,89 – 2,76 (m, 2H), 2,31 – 2,13 (m, 2H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,59 – 1,44 (m, 1H), 1,36 – 1,26 (m, 1H), 0,85 (d, J = 4,7 Hz, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 567, RT 2,72 minutos (Método 10). SFC quiral* RT = 18,16

- columna CHIRALPAK IC (4,6 x 250 mm 5 µm), 2,4 ml/min, 100 Bar, eluyendo con un gradiente de 70/30 CO_2/MEOH + isopropilamina 0,5%, usando un tiempo de corrida de 24 minutos en un SFC BERGER.

Ejemplo 384

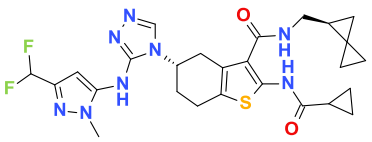


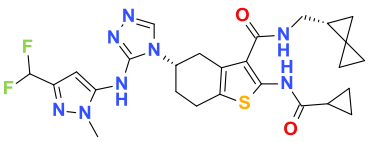
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(espiro[2,2]pentan-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método

general 1 con el intermediario 494 (29 mg, 0,06 mmol), espiro[2,2]pentan-2-ilmetanamina (19 mg, 0,191 mmol), y DMF (1 ml). Tiempo de reacción: 2 h a 140 °C. Una vez a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% (metanol 10% en DCM) en DCM para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 65% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,18 (br s, 1H), 6,63 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 6,31 (br s, 1H), 4,67 - 4,46 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 3,31 - 3,24 (m, 2H), 3,10 - 2,89 (m, 3H), 2,46 - 2,30 (m, 2H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,51 - 1,40 (m, 1H), 1,04 - 0,99 (m, 2H), 0,98 - 0,94 (m, 3H), 0,89 - 0,83 (m, 1H), 0,79 - 0,65 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 557, RT 2,97 minutos (Método 10).

Ejemplos 385 & 386





(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(2R)-espiro[2,2]pentan-2-il]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(2S)-espiro[2,2]pentan-2-il]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

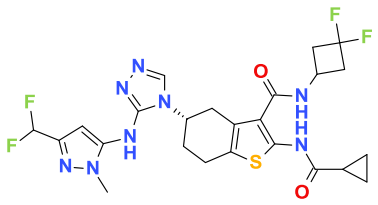
Los compuestos del título se obtuvieron mediante la separación de los dos enantiómeros del Ejemplo 384 (23 mg) usando cromatografía en columna quiral (80:20 Heptano: IPA con una columna Chiralpak AD-H 25 cm a 18 ml/min):

Isómero 1 (Pico 1, 1,1 mg, 4,7% de rendimiento, 96% de pureza quiral; 4% otros isómero). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,25 (br s, 1H), 6,61 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 6,29 (br s, 1H), 4,64 – 4,44 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,48 – 3,37 (m, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 3,09 – 2,83 (m, 3H), 2,44 – 2,24 (m, 2H), 1,85 – 1,76 (m, 1H), 1,47 – 1,38 (m, 1H), 1,03 – 0,97 (m, 2H), 0,97 – 0,90 (m, 3H), 0,88 – 0,79 (m, 1H), 0,78 – 0,61 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 557, RT 2,96 minutos (Método 10). LC* quiral RT = 38,29 minutos

Isómero 2 (3 mg, 13% de rendimiento, 96% de pureza quiral; 3% de otro isómero). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,23 (br s, 1H), 6,61 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,30 (br s, 1H), 4,61 – 4,48 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,48 – 3,37 (m, 1H), 3,30 – 3,23 (m, 2H), 3,11 – 2,83 (m, 3H), 2,41 – 2,28 (m, 2H), 1,85 – 1,76 (m, 1H), 1,47 – 1,35 (m, 1H), 1,03 – 0,97 (m, 2H), 0,97 – 0,91 (m, 3H), 0,87 – 0,81 (m, 1H), 0,76 – 0,60 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 557, RT 2,96 minutos (Método 10). LC* quiral RT = 44,56 minutos

* El análisis quiral se llevó a cabo usando una columna CHIRALPAK AD-H, 25 cm, 1 ml/min, eluyendo con un gradiente de 80/20 Heptano:IPA + 0,5% IPA, usando un tiempo de corrida de 60 minutos.

Ejemplo 387

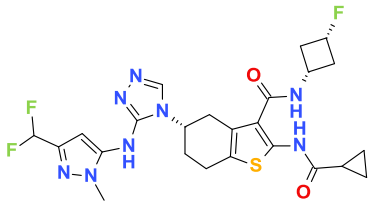


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(3,3-difluorociclobutil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-

tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 494 (80% de pureza, 70 mg, 0,122 mmol), clorhidrato de 3,3-difluorociclobutan-1-amina (53 mg, 0,368 mmol), trietilamina (50 µL, 0,362 mmol) y DMF (1,5 ml). Tiempo de reacción: 2 h a 140 °C. Una vez a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo en condiciones básicas para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 20% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 12,05 (br s, 1H, rotámero mayor), 10,96 (s, 1H), 8,73 (s, 1H, rotámero menor), 8,37 (s, 1H, rotámero menor), 8,27 (s, 1H), 8,15 (s, 1H, rotámero mayor), 7,05 – 6,55 (m, 1H), 6,40 y 6,20 (2 x s, 1H, rotámeros), 4,53 – 4,36 (m, 1H), 4,30 – 4,14 (m, 1H), 3,69 y 3,61 (2 x s, 3H, rotámeros), 3,19 – 3,07 (m, 1H), 2,98 – 2,78 (m, 5H), 2,76 – 2,60 (m, 2H), 2,29 – 2,11 (m, 2H), 2,01 – 1,83 (m, 1H), 0,92 – 0,74 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 567, RT 2,73 minutos (Método 10).

Ejemplo 388

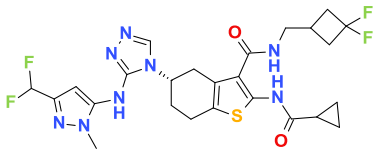


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(cis-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 494 (29 mg, 0,06 mmol),

clorhidrato de cis-3-fluorociclobutanamina (24 mg, 0,19 mmol), trietilamina (26 µL, 0,187 mmol) y DMF (1 ml). Tiempo de reacción: 2 h a 140 °C. Una vez a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% (metanol 10% en DCM) en DCM para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 64% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,17 (br s, 1H), 6,64 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,31 (br s, 1H), 4,93 – 4,86 (m, 1H), 4,78 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 4,62 – 4,51 (m, 1H), 4,04 (p, J = 7,9 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,30 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,14 – 3,03 (m, 1H), 3,03 – 2,93 (m, 1H), 2,93 – 2,77 (m, 3H), 2,41 – 2,31 (m, 2H), 2,31 – 2,15 (m, 2H), 1,89 – 1,77 (m, 1H), 1,04 – 0,99 (m, 2H), 0,99 – 0,93 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 549, RT 2,52 minutos (Método 10).

Ejemplo 389

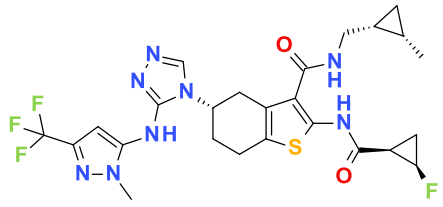


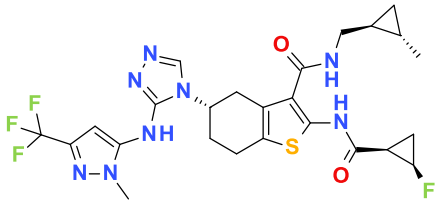
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 494 (29 mg, 0,06 mmol), (clorhidrato de 3,3-difluorociclobutil)metanamina (30 mg, 0,191 mmol), trietilamina (26 µL, 0,187 mmol) y DMF (1 ml). Tiempo de reacción: 2 h a 140 °C. Una vez a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna

eluyendo con un gradiente de 0-100% (metanol 10% en DCM) en DCM para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 55% de rendimiento). δ_H (500 MHz, Metanol-d4) 8,19 (br s, J = 83,4 Hz, 1H), 6,63 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,20 (br s, J = 97,8 Hz, 1H), 4,65 – 4,42 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,55 (dd, J = 13,6, 6,9 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 13,7, 7,0 Hz, 1H), 3,32 – 3,24 (m, 1H), 3,12 – 3,01 (m, 1H), 3,01 – 2,87 (m, 2H), 2,69 – 2,56 (m, 2H), 2,53 – 2,42 (m, 1H), 2,42 – 2,28 (m, 4H), 1,88 – 1,78 (m, 1H), 1,04 – 0,99 (m, 2H), 0,99 – 0,94 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 581, RT 2,82 minutos (Método 10).

Ejemplo 390 & 391





(5S)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-N-[[(1RS,2RS)-2-metilciclopropil]metil]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (cis)

(5S)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-N-[[(1RS,2SR)-2-metilciclopropil]metil]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (trans)

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 455 (77%, 180 mg, 0,28 mmol), clorhidrato de 1-(2-metilciclopropil)metanamina (1:1 Cis:Trans, 102 mg, 0,839 mmol), DIPEA (147 µL, 0,839 mmol), y acetonitrilo (6 ml). Tiempo de reacción: 2 horas a 75 °C en un tubo sellado. La solución se concentró bajo presión

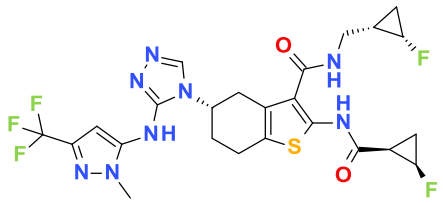
reducida, luego se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (ácido fórmico 0,1%) en agua (ácido fórmico 0,1%) para proporcionar una mezcla de isómeros (115 mg). La mezcla se separó por cromatografía en columna quiral (70:30 Heptano: Etanol con una columna Chiralcel OD-H 25cm a 9 ml/min) para proporcionar dos mezclas de diastereoisómeros. Se supone que estas son las mezclas cis y trans.

Par de diastereoisómeros 1 (28 mg, 17% de rendimiento) δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,14 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,00 – 4,76 (m, 1H), 4,63 – 4,47 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,36 – 3,32 (m, 1H), 3,25 (dd, J = 13,8, 7,3 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 13,8, 6,8 Hz, 1H), 3,09 – 3,01 (m, 1H), 3,01 – 2,87 (m, 2H), 2,43 – 2,31 (m, 2H), 2,08 – 1,98 (m, 1H), 1,80 – 1,67 (m, 1H), 1,28 – 1,22 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,81 – 0,71 (m, 1H), 0,69 – 0,60 (m, 1H), 0,45 – 0,34 (m, 1H), 0,24 – 0,15 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 581, RT 3,06 minutos (Método 10). LC* quiral RT = 31,85 minutos.

Par de diastereoisómeros 2 (32 m, 19% de rendimiento). δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,15 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,98 – 4,73 (m, 1H), 4,64 – 4,48 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,38 – 3,32 (m, 2H), 3,13 – 3,01 (m, 2H), 3,01 – 2,88 (m, 2H), 2,40 – 2,28 (m, 2H), 2,08 – 1,97 (m, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 1,27 – 1,21 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,79 – 0,71 (m, 1H), 0,70 – 0,60 (m, 1H), 0,44 – 0,36 (m, 1H), 0,25 – 0,15 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 581, RT 3,06 minutos (Método 10). LC* quiral RT = 37,71 minutos.

* Análisis quiral usando la columna Chiralcel OD-H (4,6 x 250 mm 5 µm), caudal de flujo 0,5 ml/min, eluyendo con 70:30 Heptano:Etanol, tiempo de corrida de 60 minutos en un Waters 2795

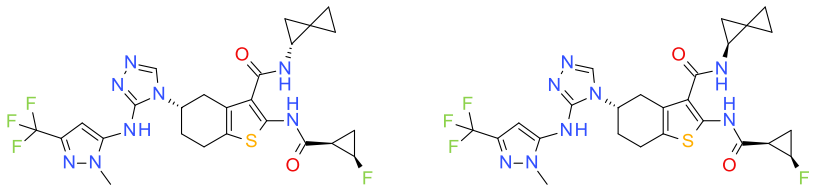
Ejemplo 392



(5S)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 455 (77%, 90 mg, 0,14 mmol), clorhidrato de [(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metanamina (53 mg, 0,420 mmol), DIPEA (73 µL, 0,420 mmol), y acetonitrilo (6 ml). Tiempo de reacción: 2 horas a 75 °C en un tubo sellado. La solución se concentró bajo presión reducida, luego se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (ácido fórmico 0,1%) en agua (ácido fórmico 0,1%) para proporcionar el compuesto del título (38 mg, 46% de rendimiento). δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,34 and7,93 (2 x br s, 1H), 6,50 y 6,21 (2 x br s, 1H), 4,96 - 4,8 (m, 1H), 4,77 – 4,53 (m, 2H), 3,82 – 3,68 (m, 3H), 3,66 – 3,57 (m, 1H), 3,40 (dd, J = 14,1, 7,9 Hz, 1H), 3,36 – 3,32 (m, 1H), 3,23 – 2,72 (m, 3H), 2,46 – 2,19 (m, 2H), 2,11 – 1,96 (m, 1H), 1,84 – 1,64 (m, 1H), 1,37 – 1,11 (m, 2H), 0,90 – 0,62 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 585, RT 2,78 minutos (Método 10).

Ejemplo 393 & 394



(5S)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[(2R)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

(5S)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[(2S)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 455 (77%, 90 mg, 0,14 mmol), clorhidrato de espiro[2,2]pentan-2-amina (50 mg, 0,420 mmol), DIPEA (73 µL, 0,420 mmol), y acetonitrilo (6 ml). Tiempo de reacción: 2 horas a 75 °C en un tubo sellado. La solución se concentró bajo presión reducida, luego se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (ácido fórmico 0,1%) en agua (ácido fórmico 0,1%) para proporcionar una mezcla de diastereómeros (115 mg). SFC quiral (35% Etanol: 65% CO_2 con una columna Chiralpak IC, 25 cm, a 15 ml/min) proporcionó los compuestos del título.

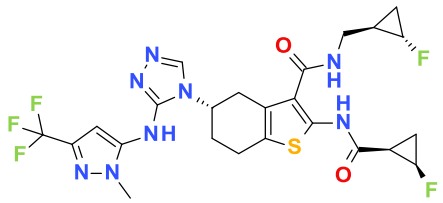
Isómero 1 (7 mg, 8,6% de rendimiento) δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,30 y 7,93 (br s, 1H), 6,47 y 6,24 (br s, 1H), 4,99 – 4,75 (m, 1H), 4,63 – 4,47 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 3,22 – 3,17 (m, 1H), 3,07 – 2,80 (m, 3H), 2,40 – 2,27 (m, 2H), 2,10 – 1,97 (m, 1H), 1,83 – 1,64 (m, 1H), 1,32 – 1,19 (m, 2H), 1,09 – 0,95 (m, 2H), 0,89 – 0,79 (m, 2H),

0,78 – 0,70 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 579, RT 2,93 minutos (Método 10). SFC quiral* RT = 6,98 minutos.

Isómero 2 (11 mg, 14% de rendimiento) δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,29 y 7,93 (2 x br s, 1H), 6,46 y 6,25 (2 x br s, 1H), 5,00 – 4,76 (m, 1H), 4,63 – 4,46 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 3,17 – 3,09 (m, 1H), 3,08 – 2,80 (m, 3H), 2,40 – 2,27 (m, 2H), 2,09 – 1,98 (m, 1H), 1,81 – 1,65 (m, 1H), 1,34 – 1,22 (m, 2H), 1,05 – 0,95 (m, 2H), 0,91 – 0,82 (m, 2H), 0,76 – 0,68 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 579, RT 2,92 minutos (Método 10). SFC quiral* RT = 14,79 minutos.

* Análisis quiral usando columna Chiralpak IC (4,6 x 250 mm 5 µm), caudal de flujo 4 ml/min, eluyendo con 35% Etanol: 65% CO_2, tiempo de corrida de 20 minutos.

Ejemplo 395

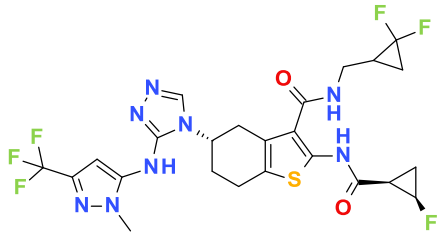


(5S)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-N-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 455 (77%, 40 mg, 0,06 mmol), intermediario 588 (6,6 mg, 0,07 mmol) (6% P/V en DMSO, se usó 1 ml), y acetonitrilo (1 ml). Tiempo de reacción: 2 horas a 75 °C en un tubo sellado. La solución se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (ácido fórmico 0,1%) en agua (ácido fórmico

0,1%) seguido por una segunda columna (sílice) eluyendo con un gradiente de 50% a 100% de EtOAc en heptano proporcionó el compuesto del título (7,3 mg, 20% de rendimiento). δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,36 y 7,94 (2 x s, 1H, rotámeros), 6,50 y 6,21 (2 x s, 1H, rotámeros), 5,10 – 4,73 (m, 1H), 4,67 – 4,36 (m, 2H), 3,78 y 3,71 (2 x s, 3H, rotámeros), 3,42 – 3,30 (m, 2H), 3,19 – 2,77 (m, 4H), 2,42 – 2,21 (m, 2H), 2,15 – 1,97 (m, 1H), 1,85 – 1,65 (m, 1H), 1,67 – 1,41 (m, 1H), 1,35 – 1,15 (m, 1H), 1,10 – 0,89 (m, 1H), 0,77 – 0,52 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 585, RT 2,82 minutos (Método 10).

Ejemplo 396

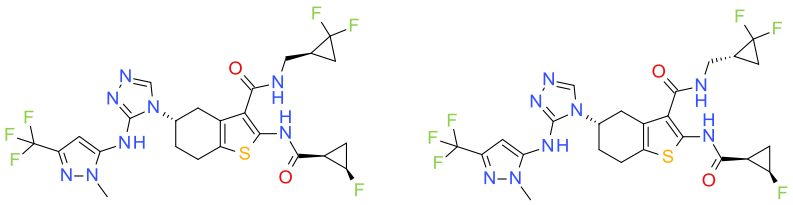


(5S)-N-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 455 (90%, 35 mg, 0,06 mmol), clorhidrato de (2,2-difluorociclopropil)metanamina (27 mg, 0,191 mmol), DIPEA (33 µL, 0,191 mmol), y acetonitrilo (3 ml). Tiempo de reacción: 2 horas a 75 °C en un tubo sellado. La solución se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (ácido fórmico 0,1%) en agua (ácido fórmico 0,1%) proporcionó el compuesto del título (23 mg, 60% de rendimiento). δ_H (500 MHz, MeOH-d4)

8,34 y 7,95 (2 x br s, 1H, rotámeros), 6,49 y 6,22 (2 x br s, 1H, rotámeros), 5,02 – 4,73 (m, 1H), 4,63 – 4,46 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,64 – 3,35 (m, 1H), 3,50 – 3,44 (m, 1H), 3,35 – 3,32 (m, 1H), 3,15 – 2,82 (m, 3H), 2,45 – 2,27 (m, 2H), 2,12 – 1,90 (m, 2H), 1,83 – 1,66 (m, 1H), 1,53 – 1,40 (m, 1H), 1,36 – 1,14 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 603, RT 2,92 minutos (Método 10).

Ejemplo 397 & 398



(5S)-N-[[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil]-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

(5S)-N-[[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil]-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

Ejemplo 396 (65,0 mg, 0,11 mmol) se separó por SFC quiral (20% Metanol: 80% CO_2 con una columna Chiralpak IC 25 cm a 15 ml/min) para proporcionar los compuestos del título:

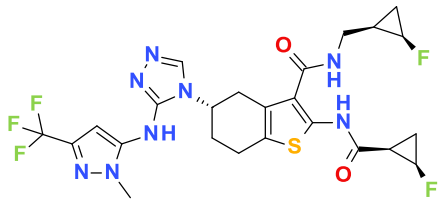
Isómero 1 (12,9 mg, 19,6% de rendimiento) δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,14 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,05 – 4,71 (m, 1H), 4,62 – 4,48 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,60 – 3,50 (m, 1H), 3,41 – 3,34 (m, 1H), 3,34 – 3,27 (m, 1H), 3,13 – 3,03 (m, 1H), 3,01 – 2,85 (m, 2H), 2,40 – 2,29 (m, 2H), 2,08 – 1,92 (m, 2H), 1,81 – 1,68 (m, 1H), 1,53 – 1,39 (m, 1H), 1,33 – 1,17 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 603, RT 2,95 minutos (Método 10).

SFC quiral* RT = 20,41 minutos.

Isómero 2 (15,3 mg, 23,5% de rendimiento) δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,33 y 7,95 (2 x br s, 1H), 6,48 y 6,24 (2 x br s, 1H), 5,03 - 4,77 (m, 1H), 4,65 - 4,50 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,55 - 3,40 (m, 2H), 3,35 - 3,28 (m, 1H), 3,15 - 2,84 (m, 3H), 2,41 - 2,27 (m, 2H), 2,09 - 1,92 (m, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 1H), 1,52 - 1,41 (m, 1H), 1,30 - 1,20 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 603, RT 2,94 minutos (Método 10). SFC quiral* RT = 24,85 minutos.

* Análisis quiral usando columna Chiralpak IC (4,6 x 250 mm 5 µm), caudal de flujo 4 ml/min, eluyendo con 20% Metanol: 80% CO_2, tiempo de corrida de 30 minutos.

Ejemplo 399

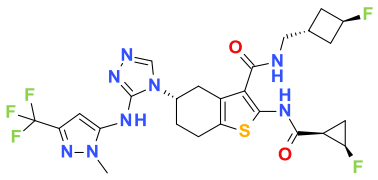


(5S)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 455 (77%, 90 mg, 0,14 mmol), clorhidrato de [(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metanamina (53 mg, 0,420 mmol), DIPEA (73 µL, 0,420 mmol), y acetonitrilo (6 ml). Tiempo de reacción: 2 horas a 75 °C en un tubo sellado. La solución se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (ácido fórmico 0,1%) en agua (ácido fórmico 0,1%) proporcionó el compuesto del

título (32 mg, 39% de rendimiento). δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,33 y 794(2 x br s, 1H), 6,48 y 6,24(2 x br s, 1H), 5,04 - 4,78 (m, 1H), 4,75 - 4,49 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,72 - 3,66 (m, 1H), 3,37 - 3,32 (m, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 3,16 - 3,02 (m, 1H), 3,03 - 2,83 (m, 2H), 2,43 - 2,27 (m, 2H), 2,11 - 1,94 (m, 1H), 1,80 - 1,64 (m, 1H), 1,33 - 1,18 (m, 2H), 0,88 - 0,67 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 585, RT 2,81 minutos (Método 10).

Ejemplo 400

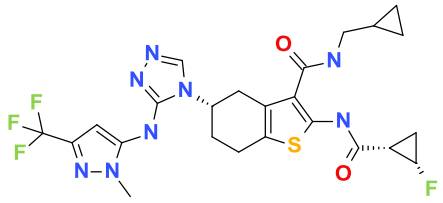


(5S)-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 455 (77%, 90 mg, 0,14 mmol), clorhidrato de (3-fluorociclobutil)metanamina (9:1 trans:cis, 59 mg, 0,420 mmol), DIPEA (73 µL, 0,420 mmol), y acetonitrilo (6 ml). Tiempo de reacción: 2 horas a 75 °C en un tubo sellado. La solución se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (ácido fórmico 0,1%) en agua (ácido fórmico 0,1%) proporcionó una mezcla de diastereoisómeros (45 mg, 9:1, trans:cis). La mezcla se separó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 21% de rendimiento). δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,56 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,08 (s, 1H),

4,84 (s, 1H), 4,62 – 4,52 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,50 – 3,42 (m, 1H), 3,38 – 3,33 (m, 1H), 3,29 – 3,24 (m, 1H), 3,09 – 2,85 (m, 3H), 2,64 – 2,51 (m, 1H), 2,43 – 2,10 (m, 6H), 2,09 – 1,97 (m, 1H), 1,83 – 1,67 (m, 1H), 1,36 – 1,18 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 599, RT 2,96 minutos (Método 10).

Ejemplo 401

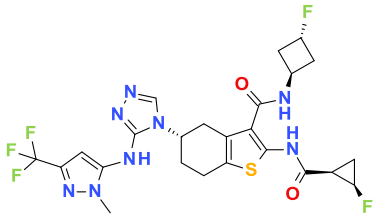


(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

A una mezcla del Intermediario 432 (90 mg, 0,15 mmol), piridina (37 µL, 0,46 mmol) y ciclopropilmetanamina (16,5 mg, 0,23 mmol) en DCM (6 ml), 2,4,6-Tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido (184 µL, 0,31 mmol) se añadió lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a r.t. y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y luego agua (15 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. El residuo se disolvió en DMF (3 ml) y se añadió ciclopropilmetanamina (16 mg, 0,231 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó usando cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (ácido fórmico 0,1%) en agua (ácido fórmico

0,1%) para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 40% de rendimiento). δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,34 y 7,93 (2 x s, 1H, rotámeros), 6,49 y 6,22 (2 x s, 1H, rotámeros), 5,00 - 4,75 (m, 1H), 4,64 - 4,47 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,40 - 3,32 (m, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 3,22 - 3,13 (m, 1H), 3,12 - 2,80 (m, 3H), 2,42 - 2,28 (m, 2H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,81 - 1,66 (m, 1H), 1,31 - 1,20 (m, 1H), 1,13 - 1,00 (m, 1H), 0,51 - 0,41 (m, 2H), 0,27 - 0,20 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 567, RT 2,86 minutos (Método 10).

Ejemplo 402

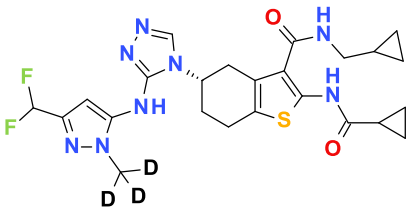


(5S)-N-(trans-3-fluorociclobutil)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 455 (77%, 90 mg, 0,14 mmol), clorhidrato de trans-3-fluorociclobutanamina (53 mg, 0,420 mmol), DIPEA (73 µL, 0,420 mmol), y acetonitrilo (6 ml). Tiempo de reacción: 2 horas a 75 °C en un tubo sellado. La solución se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo (ácido fórmico 0,1%) en agua (ácido fórmico 0,1%) proporcionó el compuesto del título (45 mg, 55% de rendimiento). δ_H (500 MHz, MeOH-d4) 8,11 (br s, 1H), 6,36 (br s, 1H), 5,26 - 5,06 (m, 1H), 5,00

j – 4,75 (m, 1H), 4,70 – 4,49 (m, 2H), 3,75(s, 3H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,07 – 3,00 (m, 1H), 2,99 – 2,82 (m, 2H), 2,65 – 2,50 (m, 2H), 2,49 – 2,36 (m, 2H), 2,36 – 2,27 (m, 2H), 2,10 – 1,97 (m, 1H), 1,81 – 1,66 (m, 1H), 1,31 – 1,19 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 585, RT 2,76 minutos (Método 10).

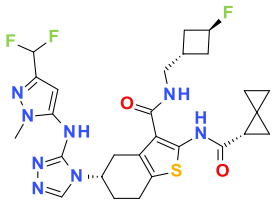
Ejemplo 403



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-(trideuteriometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó por un método análogo al usado para preparar Ejemplo 108, usando el intermediario 573, intermediario 117, y formil hidrazina. La cristalización del material bruto en metanol suministró el compuesto del título (2,96 g, 47% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6)12,07 y 8,74 (s, 1H rotámero), 11,26 y 11,21 (s, 1H rotámero), 8,40 y 8,19 (s, 1H rotámeros 40:60), 7,73 (m, 1H), 6,86 y 6,75 (t, 1H rotámero), 6,41 y 6,20 (s, 1H rotámero), 4,46 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,00 (m, 1H), 0,85 (m, 4H), 0,36 (m, 2H), 0,19 (m, 2H). HRMS $[M+H^+]$ 534,2290 ($C_{24}H_{25}D_3F_2N_8O_2S$= 533,1789).

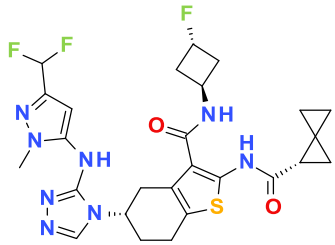
Ejemplo 404



(5S)-5-[3-[[5-(Difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 578 (30 mg, 0,06 mmol), clorhidrato de trans-(3-fluorociclobutil)metanamina (27 mg, 3 equivalentes), DIPEA (3,5 equivalentes), y MeCN (1 ml). Tiempo de reacción: 30 min a 70 °C. La filtración y purificación usando cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-15% de MeOH en DCM proporcionó el compuesto del título (21 mg, 59% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 12,08 (s, 0,6H), 11,09 (s, 0,4H), 11,04 (s, 0,6H), 8,74 (s, 0,4H), 8,39 (s, 0,4H), 8,19 (s, 0,6H), 7,76 – 7,56 (m, 1H), 7,05 – 6,57 (m, 1H), 6,41 (s, 0,4H), 6,20 (s, 0,6H), 5,25 – 5,14 (m, 0,6H), 5,05 – 4,97 (m, 0,4H), 4,54 – 4,36 (m, 1H), 3,71 (s, 1,2H), 3,61 (s, 1,8H), 3,38 – 3,05 (m, 4H), 3,03 – 2,71 (m, 3H), 2,30 – 2,05 (m, 7H), 1,47 – 1,34 (m, 2H), 1,01 – 0,75 (m, 4H) [Nota: contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,6:0,4]. LCMS $[M+H]^+$ 589, RT 1,76 minutos (Método 25).

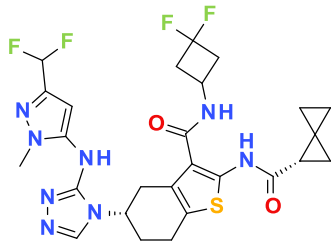
Ejemplo 405



(5S)-5-[3-[[5-(Difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 578 (30 mg, 0,06 mmol), clorhidrato de trans-3-fluorociclobutanamina (24 mg, 3 equivalentes), DIPEA (3,5 equivalentes), y MeCN (1 ml). Tiempo de reacción: 30 min a 70 °C. La filtración y purificación usando cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-15% de MeOH en DCM proporcionó el compuesto del título (23 mg, 66% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 12,07 (s, 0,6H), 10,88 (s, 0,4H), 10,84 (s, 0,6H), 8,74 (s, 0,4H), 8,37 (s, 0,4H), 8,15 (s, 0,6H), 8,08 – 7,95 (m, 1H), 7,05 – 6,57 (m, 1H), 6,41 (s, 0,4H), 6,21 (s, 0,6H), 5,35 – 5,25 (m, 0,6H), 5,15 – 5,07 (m, 0,4H), 4,58 – 4,37 (m, 2H), 3,71 (s, 1,2H), 3,62 (s, 1,8H), 3,21 – 2,71 (m, 4H), 2,47 – 2,10 (m, 7H), 1,47 – 1,20 (m, 2H), 1,00 – 0,72 (m, 4H) [Nota: contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,6:0,4]. LCMS $[M+H]^+$ 575, RT 1,67 minutos (Método 25).

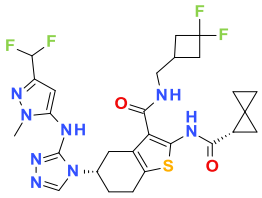
Ejemplo 406



(5S)-N-(3,3-Difluorociclobutil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 578 (30 mg, 0,06 mmol), clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanamina (27 mg, 3 equivalentes), DIPEA (3,5 equivalentes), y MeCN (1 ml). Tiempo de reacción: 30 min a 70 °C. La filtración y purificación usando cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-15% de MeOH en DCM proporcionó el compuesto del título (20 mg, 54% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 12,08 (s, 0,6H), 10,89 (s, 0,4H), 10,86 (s, 0,6H), 8,74 (s, 0,4H), 8,37 (s, 0,4H), 8,21 – 8,09 (m, 1,6H), 7,06 – 6,57 (m, 1H), 6,41 (s, 0,4H), 6,21 (s, 0,6H), 4,51 – 4,38 (m, 1H), 4,27 – 4,13 (m, 1H), 3,71 (s, 1,2H), 3,61 (s, 1,8H), 3,21 – 2,58 (m, 8H), 2,30 – 2,11 (m, 3H), 1,48 – 1,35 (m, 2H), 0,98 – 0,76 (m, 4H) [Nota: contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,6:0,4]. LCMS $[M+H]^+$ 593, RT 1,76 minutos (Método 25).

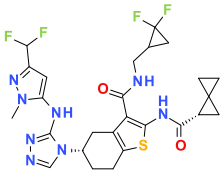
Ejemplo 407



(5S)-N-[(3,3-Difluorociclobutil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 578 (30 mg, 0,06 mmol), (clorhidrato de 3,3-difluorociclobutil)metanamina (29 mg, 3 equivalentes), DIPEA (3,5 equivalentes), y MeCN (1 ml). Tiempo de reacción: 30 min a 70 °C. La filtración y purificación usando cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-15% de MeOH en DCM proporcionó el compuesto del título (30 mg, 81% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 12,07 (s, 0,6H), 11,08 (s, 0,4H), 11,03 (s, 0,6H), 8,73 (s, 0,4H), 8,38 (s, 0,4H), 8,17 (s, 0,6H), 7,80 - 7,70 (m, 1H), 7,05 - 6,57 (m, 1H), 6,40 (s, 0,4H), 6,20 (s, 0,6H), 4,53 - 4,38 (m, 1H), 3,71 (s, 1,2H), 3,61 (s, 1,8H), 3,46 - 3,25 (m, 3H), 3,20 - 2,77 (m, 4H), 2,64 - 2,12 (m, 7H), 1,50 - 1,35 (m, 2H), 1,01 - 0,75 (m, 4H) [Nota: contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,6:0,4]. LCMS $[M+H]^+$ 607, RT 1,83 minutos (Método 25).

Ejemplo 408

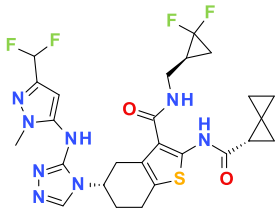


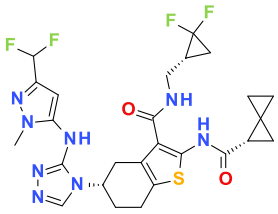
(5S)-N-[(2,2-Difluorociclopropil)metil]-5-[3-[[5-

(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 578 (60 mg, 0,12 mmol), clorhidrato de (2,2-difluorociclopropil)metanamina (53 mg, 3 equivalentes), DIPEA (3,5 equivalentes), y MeCN (2 ml). Tiempo de reacción: 30 min a 70 °C. La filtración y purificación usando cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-15% de MeOH en DCM proporcionó el compuesto del título (38 mg, 52% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 12,07 (s, 0,6H), 11,17 – 11,09 (m, 1H), 8,74 (s, 0,4H), 8,40 (s, 0,4H), 8,19 (s, 0,6H), 7,91 – 7,77 (m, 1H), 7,05 – 6,57 (m, 1H), 6,41 (s, 0,4H), 6,20 (s, 0,6H), 4,55 – 4,38 (m, 1H), 3,71 (s, 1,2H), 3,61 (s, 1,8H), 3,45 – 2,77 (m, 7H), 2,32 – 2,12 (m, 3H), 2,09 – 1,90 (m, 1H), 1,59 – 1,22 (m, 3H), 1,01 – 0,76 (m, 4H) [Nota: contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,6:0,4]. LCMS $[M+H]^+$ 593, RT 1,78 minutos (Método 25).

Ejemplo 409 & 410





(5S)-N-[[(1S)-2,2-Difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

(5S)-N-[[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-

4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

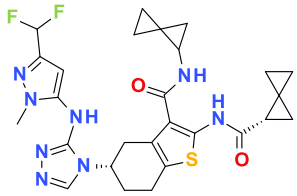
Los compuestos del título se obtuvieron por cromatografía quiral del Ejemplo 408 (31,5 mg) para proporcionar:

Isómero 1 (9,4 mg, 30% de rendimiento) δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 12,07 (s, 0,6H), 11,17 – 11,03 (m, 1H), 8,74 (s, 0,4H), 8,39 (s, 0,4H), 8,19 (s, 0,6H), 7,91 – 7,78 (m, 1H), 7,05 – 6,57 (m, 1H), 6,41 (s, 0,4H), 6,20 (s, 0,6H), 4,55 – 4,35 (m, 1H), 3,71 (s, 1,2H), 3,61 (s, 1,8H), 3,45 – 2,77 (m, 7H), 2,31 – 2,13 (m, 3H), 2,07 – 1,90 (m, 1H), 1,58 – 1,20 (m, 3H), 1,02 – 0,75 (m, 4H) [Nota: contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,6:0,4]. LCMS $[M+H]^+$ 593, RT 1,79 minutos (Método 25). LC* quiral RT = 4,27 minutos.

Isómero 2 (7,4 mg, 24% de rendimiento) δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 12,08 (s, 0,6H), 11,18 – 11,07 (m, 1H), 8,74 (s, 0,4H), 8,40 (s, 0,4H), 8,19 (s, 0,6H), 7,90 – 7,79 (m, 1H), 7,05 – 6,57 (m, 1H), 6,41 (s, 0,4H), 6,20 (s, 0,6H), 4,54 – 4,38 (m, 1H), 3,71 (s, 1,2H), 3,61 (s, 1,8H), 3,48 – 2,75 (m, 7H), 2,30 – 2,14 (m, 3H), 2,09 – 1,90 (m, 1H), 1,59 – 1,22 (m, 3H), 1,01 – 0,75 (m, 4H) [Nota: contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,6:0,4]. LCMS $[M+H]^+$ 593, RT 1,79 minutos (Método 25). LC* quiral RT = 4,96 minutos

* Análisis quiral realizado usando una columna Chiralpak IG-3 (150 x 4,6 mm 3 µm), se eluyó usando método isocrático con 50% de heptano en EtOAc (+ DEA 0,1%), caudal de flujo de 1,5 ml/min, 100 bar y un tiempo de corrida de 8 minutos en un Agilent Infinity II 1290.

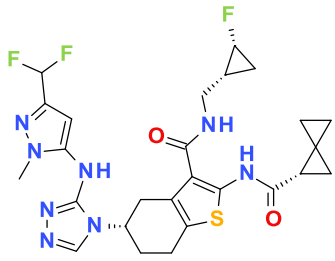
Ejemplo 411



(5S)-5-[3-[[5-(Difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-N-spiro[2,2]pentan-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 578 (60 mg, 0,12 mmol), clorhidrato de espiro[2,2]pentan-2-amina (44 mg, 3 equivalentes), DIPEA (3,5 equivalentes), y MeCN (2 ml). Tiempo de reacción: 30 min a 70 °C. La filtración y purificación usando cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-15% de MeOH en DCM proporcionó el compuesto del título (49 mg, 70% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 12,08 (s, 0,6H), 10,97 – 10,85 (m, 1H), 8,73 (s, 0,4H), 8,35 (s, 0,4H), 8,17 – 8,12 (m, 0,6H), 7,80 – 7,70 (m, 1H), 7,05 – 6,57 (m, 1H), 6,41 (s, 0,4H), 6,21 (s, 0,6H), 4,53 – 4,35 (m, 1H), 3,71 (s, 1,2H), 3,61 (s, 1,8H), 3,21 – 2,75 (m, 5H), 2,32 – 2,12 (m, 3H), 1,48 – 1,15 (m, 4H), 1,01 – 0,55 (m, 8H) [Nota: contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,6:0,4]. LCMS $[M+H]^+$ 569, RT 1,78 minutos (Método 25).

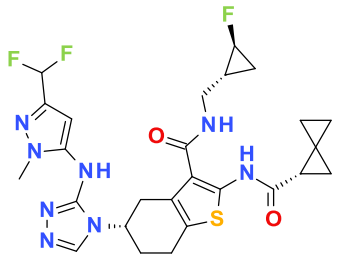
Ejemplo 412



(5S)-5-[3-[[5-(Difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 578 (30 mg, 0,06 mmol), clorhidrato de [(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metanamina (23 mg, 3 equivalentes), DIPEA (3,5 equivalentes), y MeCN (1 ml). Tiempo de reacción: 30 min a 70 °C. La filtración y purificación usando cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-15% de MeOH en DCM proporcionó el compuesto del título (22 mg, 61% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 12,07 (s, 0,6H), 11,29 - 11,09 (m, 1H), 8,74 (s, 0,4H), 8,40 (s, 0,4H), 8,19(s, 0,6H), 7,83 - 7,70 (m, 1H), 7,05 - 6,57 (m, 1H), 6,41 (s, 0,4H), 6,21 (s, 0,6H), 4,86 - 4,59 (m, 1H), 4,56 - 4,38 (m, 1H), 3,71 (s, 1,2H), 3,61 (s, 1,8H), 3,46 - 3,11 (m, 2H), 3,08 - 2,77 (m, 3H), 2,33 - 2,14 (m, 3H), 1,49 - 1,36 (m, 2H), 1,32 - 1,13 (m, 2H), 1,02 - 0,64 (m, 6H) [Nota: contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,6:0,4]. LCMS $[M+H]^+$ 575, RT 1,69 minutos (Método 25).

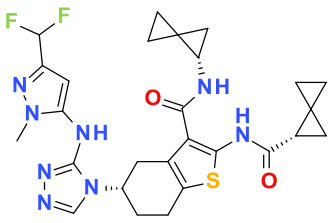
Ejemplo 413

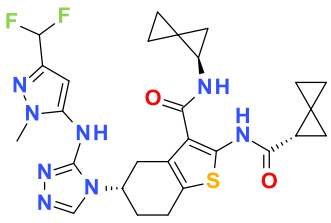


(5S)-5-[3-[[5-(Difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 578 (30 mg, 0,06 mmol), intermediario 588 (3 equivalentes), DIPEA (3,5 equivalentes), y MeCN (1 ml). Tiempo de reacción: 30 min a 70 °C. La filtración y purificación usando HPLC (Método 5) proporcionó el compuesto del título (4 mg, 12% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 12,07 (s, 0,6H), 11,22 - 11,08 (m, 1H), 8,74 (s, 0,4H), 8,40 (s, 0,4H), 8,19(s, 0,6H), 7,78 - 7,64 (m, 1H), 7,05 - 6,57 (m, 1H), 6,42 (s, 0,4H), 6,21 (s, 0,6H), 4,75 - 4,38 (m, 2H), 3,71 (s, 1,2H), 3,61 (s, 1,8H), 3,27 - 2,76 (m, 6H), 2,32 - 2,12 (m, 3H), 1,59 - 1,34 (m, 3H), 1,03 - 0,75 (m, 5H), 0,68 - 0,55 (m, 1H) [Nota: contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,6:0,4]. LCMS $[M+H]^+$ 575, RT 1,78 minutos (Método 25).

Ejemplo 414 & 415





(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-N-[(2S)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

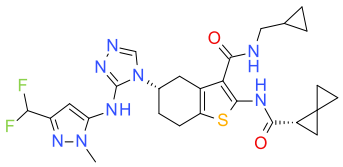
(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-N-[(2R)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Ejemplo 411 (41,5 mg) se separó por SFC quiral (columna Chiracel OJ, 250 x 20 mm, 5 µm, isocrático 15% de MeOH (+ hidróxido de amonio 0,1%) en CO_2, 100 ml/min, 20 minutos, 40 °C y 120 bar) para proporcionar los compuestos del título:

Isómero 1 (Pico 1, 8 mg, 19% de rendimiento) δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 12,08 (s, 0,6H), 11,00 – 10,83 (m, 1H), 8,74 (s, 0,4H), 8,35 (s, 0,4H), 8,15 (s, 0,6H), 7,88 – 7,63 (m, 1H), 7,03 – 6,58 (m, 1H), 6,41 (s, 0,4H), 6,21 (s, 0,6H), 4,51 – 4,34 (m, 1H), 3,70 (s, 1,2H), 3,61 (s, 1,8H), 3,24 – 2,75 (m, 5H), 2,31 – 2,09 (m, 3H), 1,44 – 1,15 (m, 4H), 0,99 – 0,57 (m, 8H) [Nota: contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,6:0,4]. LCMS $[M+H]^+$ 569, RT 1,76 minutos (Método 25).

Isómero 2 (Pico 2, 5 mg, 13% de rendimiento) δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 12,07 (s, 0,6H), 11,01 – 10,81 (m, 1H), 8,73 (s, 0,4H), 8,35 (s, 0,4H), 8,15 (s, 0,6H), 7,85 – 7,71 (m, 1H), 7,05 – 6,58 (m, 1H), 6,41 (s, 0,4H), 6,20 (s, 0,6H), 4,53 – 4,35 (m, 1H), 3,71 (s, 1,2H), 3,61 (s, 1,8H), 3,26 – 2,75 (m, 5H), 2,29 – 2,09 (m, 3H), 1,46 – 1,13 (m, 4H), 1,01 – 0,61 (m, 8H) [nota: contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,6:0,4]. LCMS $[M+H]^+$ 569, RT 1,77 minutos (Método 25).

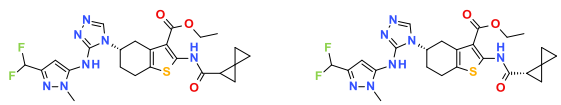
Ejemplo 416



(5S)-N-(Ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 578 (16 mg, 0,03 mmol), ciclopropilmetanamina (9,4 mg, 0,132 mmol, ~4 equivalentes), y MeCN (1 ml). Tiempo de reacción: 1 hora a 90 °C. La purificación usando cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-15% de MeOH en DCM proporcionó el compuesto del título (9,7 mg, 53% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 12,08 (s, 0,6H), 11,23 - 11,10 (m, 1H), 8,74 (s, 0,4H), 8,40 (s, 0,4H), 8,20 (s, 0,6H), 7,69 - 7,57 (m, 1H), 7,00 - 6,62 (m, 1H), 6,41 (s, 0,4H), 6,20 (s, 0,6H), 4,53 - 4,39 (m, 1H), 3,71 (s, 1,2H), 3,61 (s, 1,8H), 3,25 - 2,77 (m, 6H), 2,28 - 2,14 (m, 3H), 1,47 - 1,36 (m, 2H), 1,05 - 0,77 (m, 5H), 0,39 - 0,32 (m, 2H), 0,23 - 0,15 (m, 2H) [Nota: contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,6:0,4]. LCMS $[M+H]^+$ 557, RT 1,78 minutos (Método 25).

Ejemplo 417a & 417



(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-

4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo (417a)

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo (417)

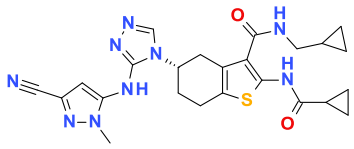
El Ejemplo 417a se sintetizó usando el método general 8, intermediario 576 (6,65 g, 12,7 mmol) y estequiometría de reactivos comparable. El producto se purificó por cromatografía flash eluyendo con 1-10% de MeOH/DCM para suministrar el compuesto del título (3,82 g, 57%) como un polvo incoloro. LCMS $[M+H]^+$ 532, RT 1,87 minutos (Método 25).

El Ejemplo 417 se obtuvo por cromatografía quiral del Ejemplo 417a (3,46 g, 6,51 mmol) para proporcionar:

Pico 1 (1,49 g, 43% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 12,07 (s, 0,7H), 11,05 (s, 1H), 8,74 (s, 0,3H), 8,43 (s, 0,3H), 8,19 (s, 0,7H), 7,05 – 7,58 (m, 1H), 6,40 (s, 0,3H), 6,21 (s, 0,7H), 4,55 – 4,41 (m, 1H), 4,29 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 0,9H), 3,62 (s, 2,1H), 3,43 – 3,33 (m, 1H), 3,03 – 2,75 (m, 3H), 2,37 – 2,08 (m, 3H), 1,55 – 1,41 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,05 – 0,80 (m, 4H) [Nota: contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,7:0,3]. LCMS $[M+H]^+$ 532, RT 1,99 minutos (Método 25). LC* quiral RT = 2,78 minutos.

* Análisis quiral realizado usando una columna Chiralpak IA-3, 150 x 4,6 mm, 3 µm, se eluyó usando un método isocrático con 50% de EtOH en heptano (+ DEA 0,1%), caudal de flujo de 1,5 ml/min, 100 bar de presión y un tiempo de corrida de 8 minutos en un Agilent Infinity II 1290.

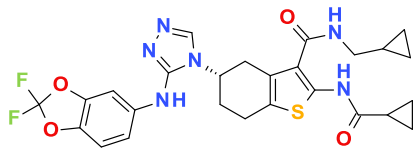
Ejemplo 418



(5S)-5-[3-[(5-Ciano-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Se sintetizó usando el procedimiento general del método general 8, usando el intermediario 581 (500 mg, 1,01 mmol) y estequiometría de reactivos comparable. El producto se purificó por cromatografía flash eluyendo con 0-15% de MeOH/DCM para suministrar el compuesto del título (8 mg, 1,6%) como un polvo incoloro. δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 11,48 - 10,95 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,99 - 7,56 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,52 - 4,37 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,25 - 3,04 (m, 3H), 2,98 - 2,71 (m, 4H), 2,28 - 2,09 (m, 3H), 1,94 - 1,77 (m, 1H), 1,05 - 0,91 (m, 1H), 0,90 - 0,68 (m, 4H), 0,43 - 0,30 (m, 1H), 0,25 - 0,14 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 506, RT 1,80 minutos (Método 25).

Ejemplo 419

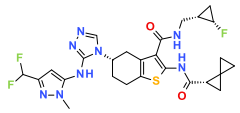


(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Se sintetizó usando el procedimiento general del método general 8, usando el intermediario 583 (431 mg, 0,786 mmol) y estequiometría de reactivos comparable. El producto se

purificó por cromatografía flash eluyendo con 0-10% de MeOH/DCM para suministrar el compuesto del título (149 mg, 34% de rendimiento) como un polvo incoloro. δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 11,26 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 2H), 4,58 – 4,43 (m, 1H), 3,21 – 2,80 (m, 6H), 2,35 – 2,12 (m, 2H), 1,94 (p, *J* = 6,5 Hz, 1H), 1,03 – 0,78 (m, 5H), 0,36 – 0,25 (m, 2H), 0,19 – 0,10 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 557, RT 2,44 minutos (Método 25).

Ejemplo 420

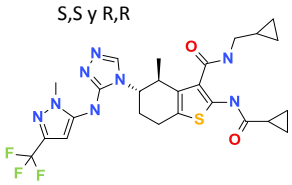


(5S)-5-[3-[[5-(Difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 578 (30 mg, 0,06 mmol), cloruro de [(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metilamonio (23 mg, 3 equivalentes), DIPEA (3,5 equivalentes), y MeCN (1 ml). Tiempo de reacción: 3 h a 70 °C. El producto se purificó por cromatografía flash eluyendo con 0-20% de MeOH/DCM para suministrar el compuesto del título (30 mg, 85% de rendimiento) como un polvo incoloro. δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 12,08 (s, 0,6H), 11,15 – 11,10 (m, 1H), 8,74 (s, 0,4H), 8,40 (s, 0,4H), 8,19 (s, 0,6H), 7,81 – 7,69 (m, 1H), 7,05 – 6,57 (m, 1H), 6,42 (s, 0,4H), 6,21 (s, 0,6H), 4,87 – 4,80 (m, 0,6H), 4,65 – 4,58 (m, 0,6H), 4,54 – 4,40 (m, 1,4H), 4,17 – 4,12 (m, 0,4H), 3,71 (s, 1,2H), 3,60 (s, 1,8H), 3,39 – 2,85 (m, 6H), 2,32 – 2,13 (m, 3H), 1,54 – 1,05 (m, 4H),

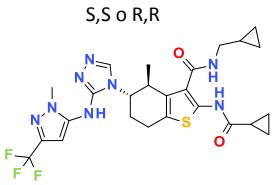
1,02 – 0,62 (m, 4H) [Nota: contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,6:0,4]. LCMS $[M+H]^+$ 575, RT 1,73 minutos (Método 25).

Ejemplo 421



(4RS,5RS)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4-metil-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida Se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 229, usando el intermediario 598 (95 mg, 0,17 mmol) y estequiometría de reactivos comparable. El producto se purificó por HPLC para suministrar el compuesto del título (27 mg, 27% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-*d6*) 12,16 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,35 – 8,12 (m, 1H), 8,12 – 7,78 (m, 1H), 6,47 – 6,22 (m, 1H), 4,29 (ddd, *J* = 8,9, 6,1, 2,9 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 3,11 (qt, *J* = 13,4, 6,2 Hz,2H), 2,83 – 2,70 (m, 1H), 2,62 – 2,54 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,12 – 1,89 (m, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,07 – 0,94 (m, 1H), 0,93 – 0,70 (m, 5H), 0,44 – 0,35 (m, 2H), 0,25 – 0,17 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 563, RT 1,73 minutos (Método 26).

Ejemplo 422

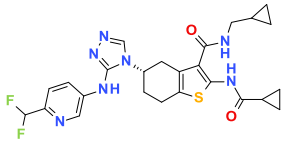


(4R*,5R*)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4-metil-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

La separación quiral por SFC del Ejemplo 421 (20 mg) suministró el compuesto del título (6 mg, 6% de rendimiento) como un polvo incoloro. δ_H (400 MHz, DMSO-*d*6) 12,16 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,36 – 4,21 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,42 (s, 1H), 3,11 (qt, *J* = 13,4, 6,2 Hz, 2H), 2,84 – 2,72 (m, 1H), 2,61 – 2,55(m, 1H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,13 – 1,91 (m, 2H), 1,22 – 1,07 (m, 3H), 1,07 – 0,94 (m, 1H), 0,92 – 0,71 (m, 5H), 0,46 – 0,31 (m, 2H), 0,24 – 0,13 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 563, RT 1,73 minutos (Método 26). SFC quiral* RT = 4,93 minutos

* Usando SFC quiral Método 1 con una columna Chiralpak IB.

Ejemplo 423

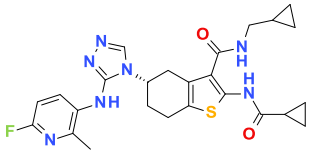


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[6-(difluorometil)-3-piridil]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 229, usando el intermediario 599 (403 mg, 0,78 mmol) y estequiometría de reactivos comparable. El producto se purificó por HPLC (Método 5) para suministrar el compuesto del título (140 mg, 34% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-*d*6) 11,26 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H),

7,63 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,87 (t, *J* = 55,4 Hz, 1H), 4,69 - 4,44 (m, 1H), 3,22 - 2,79 (m, 6H), 2,38 - 2,12 (m, 2H), 2,03 - 1,83 (m, 1H), 1,02 - 0,79 (m, 5H), 0,28 (dt, *J* = 8,3, 2,8 Hz, 2H), 0,18 - 0,10 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 528, RT 1,92 minutos (Método 26).

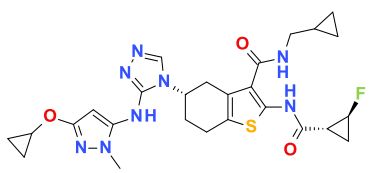
Ejemplo 424



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(6-fluoro-2-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 229, usando el intermediario 600 (446 mg, 0,89 mmol) y estequiometría de reactivos comparable. El producto se purificó por HPLC (Método 5) para suministrar el compuesto del título (100 mg, 22% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-*d*6) 11,22 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,73 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 8,6, 3,6 Hz, 1H), 4,49 (dt, *J* = 9,8, 4,9 Hz, 1H), 3,23 - 2,91 (m, 4H), 2,91 - 2,76 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,31 - 2,13 (m, 2H), 1,93 (dt, *J* = 12,5, 6,5 Hz, 1H), 1,06 - 0,92 (m, 1H), 0,90 - 0,81 (m, 4H), 0,42 - 0,28 (m, 2H), 0,25 - 0,10 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 510, RT 1,84 minutos (Método 26).

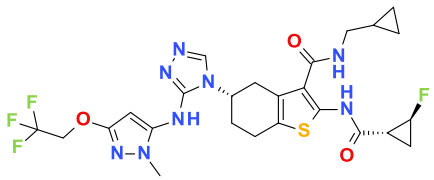
Ejemplo 425



(5S)-5-[3-[[5-(ciclopropoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 229, usando el intermediario 606 (90 mg, 0,16 mmol) y estequiometría de reactivos comparable. La purificación por HPLC suministró el compuesto del título (2 mg, 2% de rendimiento). δ_H (400 MHz, Metanol-*d*4) 8,36 – 8,12 (m, 1H), 5,75 – 5,60 (m, 1H), 4,84 (dddd, *J* = 64,3, 6,3, 3,4, 1,6 Hz, 1H), 4,56 – 4,46 (m, 1H), 3,92 – 3,84 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,29 – 3,14 (m, 2H), 3,11 – 2,83 (m,2H), 2,43 – 2,25 (m, 3H), 1,60 – 1,46 (m, 1H), 1,41 – 1,26 (m, 2H), 1,13 – 1,01 (m, 1H), 0,96 – 0,83 (m, 1H), 0,74 – 0,65 (m, 4H), 0,54 – 0,45 (m, 2H), 0,29 – 0,21 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 555, RT 1,61 minutos (Método 26).

Ejemplo 426

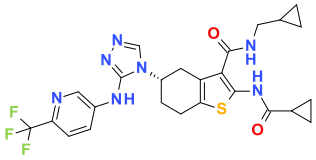


(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 229, usando el intermediario 612 (93 mg, 0,16 mmol) y estequiometría de reactivos comparable. El producto se purificó HPLC para suministrar el compuesto del título (5 mg, 5% de rendimiento). δ_H (400 MHz, Metanol-*d*4) 8,42 – 8,05 (m, 1H),

5,67 – 5,50 (m, 1H), 4,84 (dddd, *J* = 64,2, 6,3, 3,4, 1,6 Hz, 1H), 4,62 – 4,47 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,30 – 3,15 (m, 3H), 3,10 – 2,83 (m, 2H), 2,40 – 2,28 (m, 3H), 1,53 (dddd, *J* = 21,7, 10,2, 6,6, 3,4 Hz, 1H), 1,40 – 1,25 (m, 1H), 1,12 – 1,01 (m, 1H), 0,94 – 0,84 (m, 1H), 0,52 – 0,45 (m, 2H), 0,25 (dt, *J* = 5,9, 4,5 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 597, RT 1,84 minutos (Método 26).

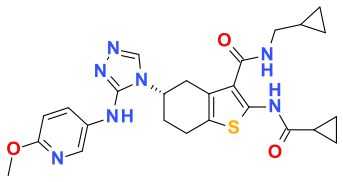
Ejemplo 427



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 229, usando el intermediario 614 (78 mg) y estequiometría de reactivos comparable. El producto se purificó por SFC para suministrar el compuesto del título (3 mg) como un polvo incoloro. δ_H (400 MHz, Metanol-*d*4) 8,74 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,20 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,67 – 4,56 (m, 1H), 3,30 – 2,84 (m, 6H), 2,42 – 2,30 (m, 2H), 1,85 – 1,75 (m, 1H),1,07 – 0,84 (m, 5H), 0,46 – 0,36 (m, 2H), 0,25 – 0,16 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 546, RT 2,13 minutos (Método 26).

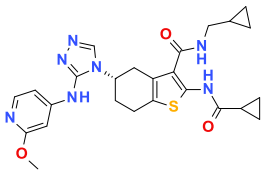
Ejemplo 428



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 229, usando el intermediario 616 (80 mg) y estequiometría de reactivos comparable. El producto se purificó por HPLC para suministrar el compuesto del título (9 mg) como un polvo incoloro. δ_H (300 MHz, Metanol-*d*4) 8,31 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 6,84 – 6,72 (m, 1H), 4,63 – 4,44 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,30 – 2,86 (m, 6H), 2,42 – 2,28 (m, 2H), 1,92 – 1,73 (m, 1H), 1,19 – 0,83 (m, 5H), 0,56 – 0,35 (m, 2H), 0,22 (dt, *J* = 6,1, 4,5 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 508, RT 1,86 minutos (Método 26).

Ejemplo 429

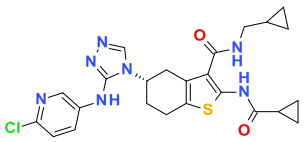


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-metoxi-4-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 229, usando el intermediario 618 (11 mg) y estequiometría de reactivos comparable. El producto se purificó por HPLC para suministrar el compuesto del título (2 mg) como un polvo incoloro. δ_H (300 MHz, Metanol-*d*4) 8,47 (s, 1H), 7,89 (d, *J*

= 5,9 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 5,9, 2,0 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,55 (dq, *J* = 9,8, 5,8, 5,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,30 – 2,87 (m, 6H), 2,44 – 2,24 (m, 2H), 1,86 – 1,73 (m, 1H), 1,06 – 0,87 (m, 5H), 0,49 – 0,36 (m, 2H), 0,20 (dt, *J* = 6,1, 4,4 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 508, RT 1,80 minutos (Método 26).

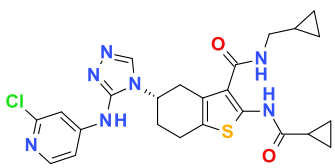
Ejemplo 430



(5S)-5-[3-[(6-cloro-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 229, usando el intermediario 620 (62 mg) y estequiometría de reactivos comparable. El producto se purificó por HPLC (Método 5) para suministrar el compuesto del título (19 mg) como un polvo incoloro. δ_H (300 MHz, Metanol-*d*4) 8,49 (dd, *J* = 3,0, 0,6 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,7, 0,6 Hz, 1H), 4,66 – 4,48 (m, 1H), 3,30 – 2,85 (m, 6H), 2,44 – 2,29 (m, 2H), 1,92 – 1,73 (m, 1H), 1,11 – 0,86 (m, 5H), 0,50 – 0,33 (m, 2H), 0,21 (dt, *J* = 6,1, 4,4 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 512, RT 1,95 minutos (Método 26).

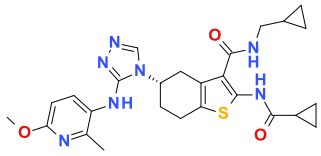
Ejemplo 431



(5S)-5-[3-[(2-cloro-4-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 229, usando el intermediario 622 (59 mg) y estequiometría de reactivos comparable. El producto se sometió a HPLC (Método 5) para suministrar el compuesto del título (7 mg) como un cristal incoloro. δ_H (400 MHz, DMSO-*d*6) 11,26 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 5,8, 2,0 Hz, 1H), 4,62 – 4,44 (m, 1H), 3,19 – 2,90 (m, 4H), 2,90 – 2,82 (m, 2H), 2,31 – 2,15 (m, 2H), 1,99 – 1,86 (m, 1H), 1,00 – 0,90 (m, 1H), 0,90 – 0,79 (m, 4H), 0,36 – 0,24 (m, 2H), 0,20 – 0,07 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 512, RT 1,82 minutos (Método 26).

Ejemplo 432

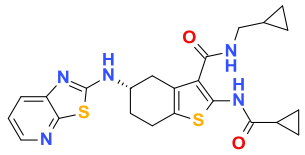


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(6-metoxi-2-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 229, usando el intermediario 624 (47 mg) y estequiometría de reactivos comparable. El producto se purificó por HPLC para suministrar el compuesto del título (7 mg) como un polvo incoloro. δ_H (400 MHz, Metanol-*d*4) 7,66 – 7,48 (m, 1H), 6,85 – 6,72 (m, 1H), 4,07 – 3,98 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,26 – 3,13 (m, 3H), 2,91 – 2,74 (m, 2H), 2,69 – 2,54 (m, 1H), 2,29 – 2,15 (m, 4H), 1,99 – 1,69 (m, 2H), 1,17 – 1,03

(m, 1H), 1,03 – 0,89 (m, 4H), 0,57 – 0,39 (m, 2H), 0,34 – 0,19 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 522, RT 1,92 minutos (Método 26).

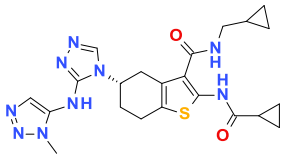
Ejemplo 433



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-fluoro-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 229, usando el intermediario 626 (25 mg) y estequiometría de reactivos comparable. El producto se purificó por HPLC (Método 5) para suministrar el compuesto del título (31 mg). δ_H (400 MHz, DMSO-*d6*) 11,11 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 4,28 – 4,17 (m, 1H), 3,21 – 3,08 (m, 3H), 2,87 – 2,75 (m, 2H), 2,70 (dd, *J* = 16,1, 7,4 Hz, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 1,98 – 1,85 (m, 2H), 1,06 – 0,95 (m, 1H), 0,92 – 0,79 (m, 4H), 0,36 (dt, *J* = 8,6, 2,8 Hz, 2H), 0,28 – 0,12 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 468, RT 2,16 minutos (Método 26).

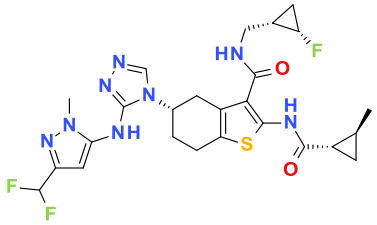
Ejemplo 434



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3-metiltriazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 229, usando el intermediario 628 (210 mg, 0,44 mmol) y estequiometría de reactivos comparable. El producto se purificó por HPLC (Método 5) para suministrar el compuesto del título (78 mg, 16% de rendimiento) como un polvo incoloro. δ_H (300 MHz, DMSO-*d*6) 12,11 (s, 1H), 11,29 – 11,13 (m, 1H), 8,23 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,80 – 7,67 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,57 – 4,39 (m, 1H), 3,88 - 3,71 (m, 3H), 3,22 – 2,79 (m, 6H), 2,29 – 2,08 (m, 2H), 1,99 – 1,86 (m, 1H), 1,06 – 0,93 (m, 1H), 0,91 – 0,75 (m, 4H), 0,43 – 0,27 (m, 2H), 0,17 (dt, *J* = 6,0, 4,3 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 482, RT 1,62 minutos (Método 26).

Ejemplo 435

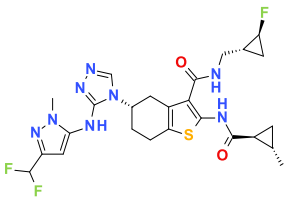


(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 645 (50 mg, 0,10 mmol), cloruro de [(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metilamonio (27 mg, 0,2 mmol), trietilamina (0,05 ml) y DMF (0,5 ml). Tiempo de reacción: 1 h a 70 °C. La filtración y purificación usando HPLC (método 5) proporcionó el compuesto del título (41 mg, 69% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 12,07 (s, 1H), 11,26 – 11,08 (m, 1H), 8,83 – 8,32 (m, 1H), 8,19 (s, 1H),

7,95 – 7,71 (m, 1H), 7,09 – 6,52 (m, 1H), 6,48 – 6,11 (m, 1H), 4,94 – 4,57 (m, 1H), 4,57 – 4,32 (m, 1H), 3,78– 3,51 (m, 3H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 3,23 – 2,90 (m, 2H), 2,90 – 2,75 (m, 2H), 2,33 – 2,09 (m, 3H), 1,69 (dt, J = 8,3, 4,3 Hz, 1H), 1,35 – 1,13 (m, 1H), 1,12 – 1,01 (m, 4H), 0,80 – 0,62 (m, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 563, RT 1,66 minutos (Método 26).

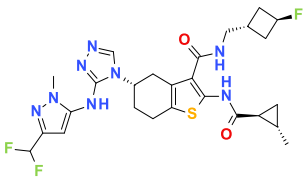
Ejemplo 436



(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 645 (50 mg, 0,10 mmol), intermediario 588 (3 equivalentes), trietilamina (0,05 ml), y DMF (0,5 ml). Tiempo de reacción: 30 min a 75 °C. La filtración y purificación usando HPLC (Método 5) proporcionó el compuesto del título (18 mg). δ_H (400 MHz, MeOH-d4) 8,19 (s, 1H), 6,61 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,64 – 4,39 (m, 2H), 3,77 – 3,60 (m, 3H), 3,33 - 3,25 (m, 2H), 3,16 – 2,84 (m, 4H), 2,34 (h, J = 5,5 Hz, 2H), 1,63 – 1,48 (m, 2H), 1,39 (dtd, J = 8,6, 6,2, 3,9 Hz, 1H), 1,23 – 1,17 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,00 (dddd, J = 21,5, 11,0, 7,0, 2,6 Hz, 1H), 0,78 (ddd, J = 8,0, 6,4, 4,0 Hz, 1H), 0,63 (dq, J = 10,3, 6,7 Hz, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 563, RT 1,67 minutos (Método 26).

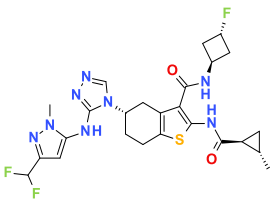
Ejemplo 437



(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 645 (50 mg, 0,10 mmol), clorhidrato de trans-(3-fluorociclobutil)metanamina (3 equivalentes), trietilamina (0,05 ml), y DMF (0,5 ml). Tiempo de reacción: 30 min a 75 °C. La filtración y purificación usando HPLC (Método 5) proporcionó el compuesto del título (31 mg). δ_H (400 MHz, MeOH-d4) 8,18 (s, 1H), 6,62 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,20 – 4,98 (m, 1H), 4,58 – 4,48 (m, 1H), 3,76 – 3,68 (m, 3H), 3,50 – 3,32 (m, 2H), 3,27 (dd, J = 15,6, 5,4 Hz, 2H), 3,07 – 2,84 (m, 3H), 2,66 – 2,50 (m, 1H), 2,38 – 2,10 (m, 5H), 1,54 (dt, J = 8,2, 4,3 Hz, 1H), 1,39 (dtd, J = 8,8, 6,2, 3,8 Hz, 1H), 1,22 – 1,11 (m, 4H), 0,78 (ddd, J = 8,0, 6,3, 4,0 Hz, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 577, RT 1,71 minutos (Método 26).

Ejemplo 438

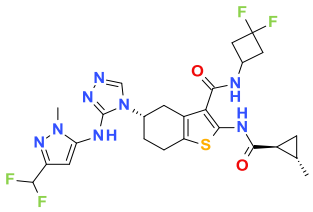


(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-

1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 645 (50 mg, 0,10 mmol), clorhidrato de trans-3-fluorociclobutanamina (3 equivalentes), trietilamina (0,05 ml), y DMF (0,5 ml). Tiempo de reacción: 30 min a 75 °C. La filtración y purificación usando HPLC (Método 5) proporcionó el compuesto del título (27 mg). δ_H (400 MHz, MeOH-d4) 8,16 (s, 1H), 6,62 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,17 (dtt, J = 56,5, 6,4, 3,3 Hz, 1H), 4,68 – 4,48 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 3,10 – 2,81 (m, 3H), 2,68 – 2,51(m, 2H), 2,51 – 2,24 (m, 4H), 1,54 (dt, J = 8,3, 4,3 Hz, 1H), 1,44 – 1,30 (m, 1H), 1,21 – 1,10 (m, 4H), 0,78 (ddd, J = 7,9, 6,3, 4,0 Hz, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 563, RT 1,62 minutos (Método 26).

Ejemplo 439

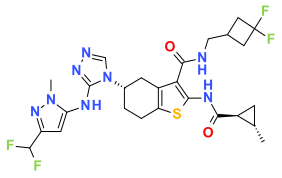


(5S)-N-(3,3-difluorociclobutil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 645 (50 mg, 0,10 mmol), clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanamina (3 equivalentes), trietilamina (0,05 ml), y DMF (0,5 ml).

Tiempo de reacción: 30 min a 75 °C. La filtración y purificación usando HPLC (Método 5) proporcionó el compuesto del título (28 mg). δ_H (400 MHz, MeOH-d4) 8,16 (s, 1H), 6,62 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,53 (td, J = 8,9, 4,2 Hz, 1H), 4,35 – 4,24 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,30 – 3,22 (m, 1H), 3,11 – 2,80 (m, 4H), 2,75 – 2,57 (m, 2H), 2,32 (td, J = 8,3, 7,9, 5,0 Hz, 2H), 1,54 (dt, J = 8,2, 4,3 Hz, 1H), 1,37 (dtd, J = 8,7, 6,2, 3,9 Hz, 1H), 1,22 – 1,10 (m, 4H), 0,77 (ddd, J = 8,0, 6,3, 3,9 Hz, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 581, RT 1,71 minutos (Método 26).

Ejemplo 440

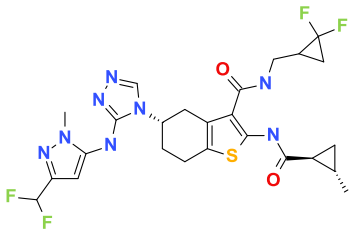


(5S)-N-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 645 (50 mg, 0,10 mmol), (clorhidrato de 3,3-difluorociclobutil)metanamina (3 equivalentes), trietilamina (0,05 ml), y DMF (0,5 ml). Tiempo de reacción: 30 min a 75 °C. La filtración y purificación usando HPLC (Método 5) proporcionó el compuesto del título (32 mg). δ_H (400 MHz, MeOH-d4) 8,17 (s, 1H), 6,61 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,60 – 4,47 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,59 – 3,37 (m, 2H), 3,30 – 3,22 (m, 1H), 3,10 – 2,81 (m, 3H), 2,60 (ddt, J = 14,0, 11,6, 8,2 Hz, 2H), 2,51 – 2,25 (m, 5H), 1,54 (dt, J = 8,2,

4,3 Hz, 1H), 1,38 (dtd, J = 8,7, 6,2, 3,9 Hz, 1H), 1,21 - 1,11 (m, 4H), 0,78 (ddd, J = 8,0, 6,4, 3,9 Hz, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 595, RT 1,78 minutos (Método 26).

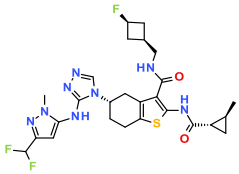
Ejemplo 441



(5S)-N-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 645 (50 mg, 0,10 mmol), clorhidrato de (2,2-difluorociclopropil)metanamina (3 equivalentes), trietilamina (0,05 ml), y DMF (0,5 ml). Tiempo de reacción: 30 min a 75 °C. La filtración y purificación usando HPLC (Método 5) proporcionó el compuesto del título (28 mg). δ_H (400 MHz, MeOH-d4) 8,18 (s, 1H), 6,62 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,59 - 4,48 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,61 - 3,34 (m, 2H), 3,29 - 3,24 (m, 1H), 3,12 - 2,83 (m, 3H), 2,39 - 2,29 (m, 2H), 2,09 - 1,91 (m, 1H), 1,60 - 1,34 (m, 3H), 1,28 - 1,17 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,78 (ddd, J = 8,0, 6,3, 3,9 Hz, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 581, RT 1,73 minutos (Método 26).

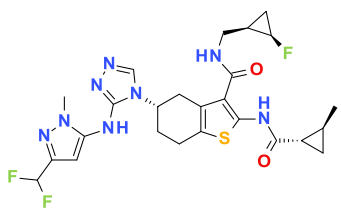
Ejemplo 442



(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[cis-(3-fluorociclobutil)metil]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 645 (50 mg, 0,10 mmol), clorhidrato de cis-(3-fluorociclobutil)metanamina (16 mg, 1,1 equivalentes), trietilamina (0,05 ml), y DMF (2 ml). Tiempo de reacción: 15 min a 70 °C. La filtración y purificación usando HPLC (Método 5) proporcionó el compuesto del título (32 mg, 53% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 12,07 (s, 1H), 11,19 – 11,03 (m, 1H), 8,77 – 8,30 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,83 – 7,66 (m, 1H), 7,07 – 6,49 (m, 1H), 6,42 – 6,14 (m, 1H), 4,97 – 4,66 (m, 1H), 4,52 – 4,36 (m, 1H), 3,76 – 3,51 (m, 3H), 3,44 – 3,18 (m, 2H), 3,18 – 3,03 (m, 1H), 3,04 – 2,75 (m, 3H), 2,32 (dtt, *J* = 11,2, 7,0, 3,4 Hz, 2H), 2,26 – 2,11 (m, 2H), 2,03 – 1,72 (m, 3H), 1,69 (dt, *J* = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 1,34 – 1,17 (m, 1H), 1,13 – 0,96 (m, 4H), 0,77 – 0,63 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 577, RT 1,72 minutos (Método 26).

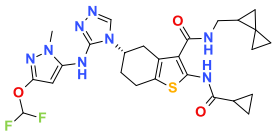
Ejemplo 443



(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 645 (50 mg, 0,10 mmol), intermediario 631 (18 mg, 1,3 equivalentes), trietilamina (0,05 ml), y DMF (2 ml). Tiempo de reacción: 35 min a 75 °C. La filtración y purificación usando HPLC (Método 5) proporcionó el compuesto del título (32 mg, 53% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 12,07 (s, 1H), 11,30 – 11,07 (m, 1H), 8,77 – 8,35 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,91 – 7,78 (m, 1H), 7,05 – 6,48 (m, 1H), 6,44 – 6,11 (m, 1H), 4,85 – 4,57 (m, 1H), 4,52 – 4,38 (m, 1H), 3,77 – 3,55 (m, 3H), 3,46 – 3,26 (m, 1H), 3,21 –3,07 (m, 1H), 3,06 – 2,90 (m, 1H), 2,91 – 2,75 (m, 2H), 2,30 – 2,10 (m, 2H), 1,75 – 1,62 (m, 1H), 1,35 – 1,13 (m, 2H), 1,13 – 0,99 (m, 4H), 0,80 – 0,63 (m, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 563, RT 1,66 minutos (Método 26).

Ejemplo 444

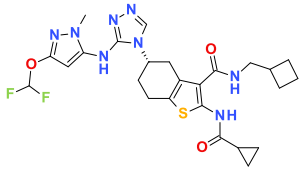


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(espiro[2,2]pentan-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 646 (20 mg, 0,04 mmol), espiro[2,2]pentan-1-ilmetanamina (40 mg, 0,411 mmol, ~10

equivalentes), trietilamina (0,017 ml, 3 equivalentes), y DMF (0,67 ml). Tiempo de reacción: 45 min a 140 °C. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (1 ml) y DCM (2 ml). La fase orgánica se dividió y se secó sobre Na_2SO_4 luego se concentró bajo presión reducida. El producto bruto luego se purificó usando una purificación por SFC quiral para proporcionar el compuesto del título (15 mg). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 12,03 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 8,87 – 8,09 (m, 1H), 7,91 – 7,56 (m, 1H), 7,46 – 6,86 (m, 1H), 6,04 – 5,49 (m, 1H), 4,53 – 4,28 (m, 1H), 3,63 – 3,43 (m, 3H), 3,42 – 3,33 (m, 1H), 3,26 – 3,17 (m, 1H), 3,14 – 3,01 (m, 1H), 2,99 – 2,74 (m, 3H), 2,28 – 2,07 (m, 2H), 2,01 – 1,77 (m, 1H), 1,41 – 1,29 (m, 1H), 0,96 – 0,71 (m, 6H), 0,71 – 0,49 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 573, RT 1,78 minutos (Método 26).

Ejemplo 445

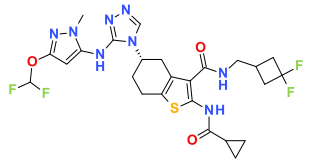


(5S)-N-(ciclobutilmetil)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 646 (20 mg, 0,04 mmol), clorhidrato de ciclobutilmetanamina (20 mg, 0,16 mmol, ~4 equivalentes), trietilamina (0,017 ml, 3 equivalentes), y DMF (0,67 ml). Tiempo de reacción: 45 min a 140 °C. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (1 ml) y DCM (1 ml). La fase orgánica se dividió y se secó sobre Na_2SO_4

luego se concentró bajo presión reducida. El producto bruto luego se purificó usando una purificación por SFC quiral para proporcionar el compuesto del título (5 mg). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 12,03 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 8,84 – 8,11 (m, 1H), 7,82 – 7,50 (m, 1H), 7,43 – 6,90 (m, 1H), 5,98 - 5,55 (m, 1H), 4,56 - 4,27 (m, 1H), 3,64 – 3,40 (m, 3H), 3,24 – 3,03 (m, 1H), 3,00 – 2,69 (m, 3H), 2,47 - 2,44 (m, 2H), 2,29 – 2,09 (m, 3H), 2,03 – 1,83 (m, 2H), 1,83 – 1,56 (m, 4H), 0,97 – 0,64 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 561, RT 1,72 minutos (Método 26).

Ejemplo 446

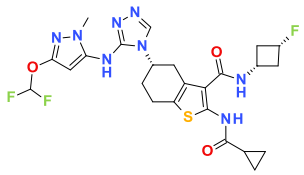


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 646 (20 mg, 0,04 mmol), (clorhidrato de 3,3-difluorociclobutil)metanamina (20 mg, 0,126 mmol, ~3 equivalentes), trietilamina (0,017 ml, 3 equivalentes), y DMF (0,67 ml). Tiempo de reacción: 45 min a 140 °C. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (1 ml) y DCM (1 ml). La fase orgánica se dividió y se secó sobre Na_2SO_4 luego se concentró bajo presión reducida. El producto bruto luego se purificó usando una purificación por SFC quiral para proporcionar el compuesto del título (6 mg). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 12,02 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,86 – 8,06 (m, 1H), 8,06 – 7,68 (m, 1H), 7,45 – 6,92 (m,

1H), 6,06 – 5,44 (m, 1H), 4,49 – 4,30 (m, 1H), 3,62 – 3,44 (m, 3H), 3,44 – 3,35 (m, 2H), 3,23 – 2,98 (m, 1H), 3,03 – 2,73 (m, 3H), 2,60 – 2,53 (m, 2H), 2,41 – 2,27 (m, 3H), 2,26 – 2,09 (m, 2H), 2,04 – 1,79 (m, 1H), 0,95 – 0,71 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 597, RT 1,67 minutos (Método 26).

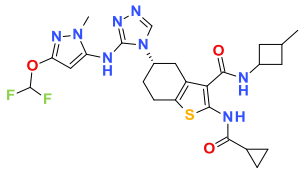
Ejemplo 447



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(cis-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 646 (20 mg, 0,04 mmol), clorhidrato de cis-3-fluorociclobutanamina (20 mg, 0,16 mmol, ~4 equivalentes), trietilamina (0,017 ml, 3 equivalentes), y DMF (0,67 ml). Tiempo de reacción: 45 min a 140 °C. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (1 ml) y DCM (1 ml). La fase orgánica se dividió y se secó sobre Na_2SO_4 luego se concentró bajo presión reducida. El producto bruto luego se purificó usando una purificación por SFC quiral para proporcionar el compuesto del título (7 mg). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 10,98 (s, 1H), 8,48 – 7,89 (m, 2H), 7,15 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,99 – 5,47 (m, 1H), 4,83 (dp, J = 56,5, 6,8 Hz, 1H), 4,53 – 4,35 (m, 1H), 3,98 – 3,79 (m, 1H), 3,61 – 3,42 (m, 3H), 3,27 - 3,02 (2H, m), 2,97 – 2,68 (m, 4H), 2,28 – 2,07 (m, 4H), 2,01 – 1,78 (m, 1H), 0,91 – 0,69 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 565, RT 1,50 minutos (Método 26).

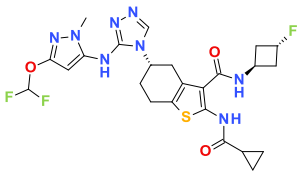
Ejemplo 448



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(3-metilciclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 646 (20 mg, 0,04 mmol), clorhidrato de 3-metilciclobutanamina (40 mg, 0,328 mmol, ~8 equivalentes), trietilamina (0,017 ml, 3 equivalentes), y DMF (0,67 ml). Tiempo de reacción: 45 min a 140 °C. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (1 ml) y DCM (2 ml). La fase orgánica se dividió y se secó sobre Na_2SO_4 luego se concentró bajo presión reducida. El producto bruto luego se purificó usando una purificación por SFC quiral para proporcionar el compuesto del título (17 mg). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 12,04 (s, 1H), 11,09 – 10,83 (m, 1H), 8,77 – 8,13 (m, 1H), 8,00 – 7,81 (m, 1H), 7,49 – 6,85 (m, 1H), 5,99 – 5,50 (m, 1H), 4,57 – 4,28 (m, 1H), 4,23 – 4,08 (m, 1H), 3,61 – 3,42 (m, 3H), 3,20 – 2,73 (m, 4H), 2,40 – 2,34 (m, 1H), 2,30 – 2,04 (m, 3H), 2,04 – 1,80 (m, 3H), 1,55 (q, J = 10,0 Hz, 1H), 1,13 – 0,96 (m, 3H), 0,90 – 0,77 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 561, RT 1,72 minutos (Método 26).

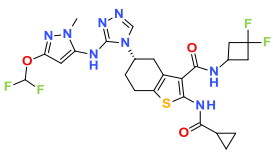
Ejemplo 449



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 646 (20 mg, 0,04 mmol), clorhidrato de trans-3-fluorociclobutanamina (20 mg, 0,16 mmol, ~4 equivalentes), trietilamina (0,017 ml, 3 equivalentes), y DMF (0,67 ml). Tiempo de reacción: 45 min a 140 °C. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (1 ml) y DCM (1 ml). La fase orgánica se dividió y se secó sobre Na_2SO_4 luego se concentró bajo presión reducida. El producto bruto luego se purificó usando una purificación por SFC quiral para proporcionar el compuesto del título (5 mg). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 11,83 (br s, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,51 – 7,85 (m, 2H), 7,15 (t, J = 74,1 Hz, 1H), 6,03 – 5,50 (m, 1H), 5,20 (dtt, J = 56,9, 6,5, 3,8 Hz, 1H), 4,46 (ddt, J = 33,8, 13,1, 7,0 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,19 – 3,04 (m, 1H), 2,96 – 2,71 (m, 3H), 2,47 – 2,29 (m, 3H), 2,27 – 2,08 (m, 2H), 1,93 (p, J = 5,2, 4,2 Hz, 1H), 0,90 – 0,77 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 565, RT 1,51 minutos (Método 26).

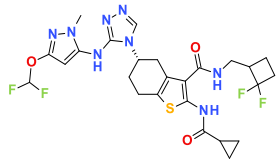
Ejemplo 450



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(3,3-difluorociclobutil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 646 (20 mg, 0,04 mmol), clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanamina (20 mg, 0,139 mmol, ~3,5 equivalentes), trietilamina (0,017 ml, 3 equivalentes), y DMF (0,67 ml). Tiempo de reacción: 45 min a 140 °C. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (1 ml) y DCM (1 ml). La fase orgánica se dividió y se secó sobre Na_2SO_4 luego se concentró bajo presión reducida. El producto bruto luego se purificó usando una purificación por SFC quiral para proporcionar el compuesto del título (6 mg). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 11,03 - 10,87 (m, 1H), 8,51 - 7,93 (m, 1H), 7,14 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,14 - 5,29 (m, 1H), 4,48 - 4,35 (m, 1H), 4,27 - 4,14 (m, 1H), 3,63 - 3,40 (m, 3H), 3,20 - 3,01 (m, 1H), 3,00 - 2,76 (m, 5H), 2,77 - 2,59 (m, 1H), 2,28 - 2,11 (m, 2H), 2,01 - 1,82 (m, 1H), 0,96 - 0,66 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 583, RT 1,60 minutos (Método 26).

Ejemplo 451

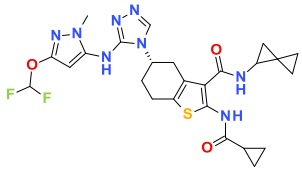


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[(2,2-difluorociclobutil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método

general 1 con el intermediario 646 (20 mg, 0,04 mmol), (2,2-difluorociclobutil)metanamina (40 mg, 0,33 mmol, ~8 equivalentes), trietilamina (0,017 ml, 3 equivalentes), y DMF (0,67 ml). Tiempo de reacción: 45 min a 140 °C. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (1 ml) y DCM (2 ml). La fase orgánica se dividió y se secó sobre Na_2SO_4 luego se concentró bajo presión reducida. El producto bruto luego se purificó usando una purificación por SFC quiral para proporcionar el compuesto del título (7 mg). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 12,03 (s, 1H), 11,32 – 10,85 (m, 1H), 8,97 – 8,04 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,49 – 6,79 (m, 1H), 5,99 – 5,48 (m, 1H), 4,57 – 4,21 (m, 1H), 3,62 – 3,43 (m, 3H), 3,44 – 3,35 (m, 1H), 3,17 – 2,98 (m, 1H), 2,99 – 2,69 (m, 3H), 2,46 – 2,35 (m, 2H), 2,30 – 2,12 (m, 2H), 2,00 – 1,73 (m, 1H), 1,47 (p, J = 9,1 Hz, 1H), 0,96 – 0,66 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 597, RT 1,65 minutos (Método 26).

Ejemplo 452

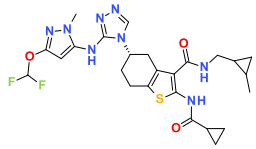


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-spiro[2,2]pentan-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 646 (20 mg, 0,04 mmol), espiro[2,2]pentan-2-amina (40 mg, 0,48 mmol, 12 equivalentes), trietilamina (0,017 ml, 3 equivalentes), y DMF (0,67 ml). Tiempo de reacción: 45 min a 140 °C. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (1 ml) y DCM

(2 ml). La fase orgánica se dividió y se secó sobre Na_2SO_4 luego se concentró bajo presión reducida. El producto bruto luego se purificó usando una purificación por SFC quiral para proporcionar el compuesto del título (9 mg). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 12,55 – 10,68 (m, 2H), 8,47 – 8,02 (m, 1H), 8,06 – 7,63 (m, 1H), 7,16 (t, J = 74,1 Hz, 1H), 6,07 – 5,50 (m, 1H), 4,53 – 4,23 (m, 1H), 3,61 – 3,43 (m, 3H), 3,19 – 3,00 (m, 1H), 2,96 – 2,70 (m, 3H), 2,12 (d, J = 35,7 Hz, 2H), 1,90 (s, 1H), 1,27 – 1,12 (m, 1H), 1,03 – 0,74 (m, 8H), 0,73 – 0,51 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 559, RT 1,61 minutos (Método 26).

Ejemplo 453

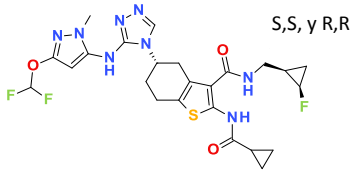


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[(2-metilciclopropil)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 646 (20 mg, 0,04 mmol), clorhidrato de (2-metilciclopropil)metanamina (60 mg, 0,49 mmol, ~12 equivalentes), trietilamina (0,017 ml, 3 equivalentes), y DMF (0,67 ml). Tiempo de reacción: 45 min a 140 °C. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (1 ml) y DCM (3 ml). La fase orgánica se dividió y se secó sobre Na_2SO_4 luego se concentró bajo presión reducida. El producto bruto luego se purificó usando una purificación por SFC quiral para proporcionar el compuesto del título (26 mg). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 11,92 (s, 1H), 11,17 (s,

1H), 8,55 – 8,00 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,14 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 6,06 – 5,50 (m, 1H), 4,61 – 4,27 (m, 1H), 3,60 – 3,41 (m, 3H), 3,27 – 3,03 (m, 2H), 3,02 – 2,74 (m, 3H), 2,30 – 2,11 (m, 2H), 1,92 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 0,89 (dd, J = 5,9, 1,4 Hz, 3H), 0,87 – 0,79 (m, 4H), 0,76 – 0,64 (m, 1H), 0,65 – 0,50 (m, 1H), 0,38 – 0,28 (m, 1H), 0,16 – 0,05 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 561, RT 1,72 minutos (Método 26).

Ejemplo 454

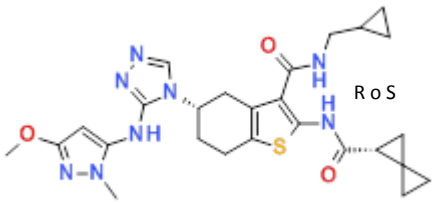


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1RS,2RS)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 646 (20 mg, 0,04 mmol), cis-2-fluorociclopropil]metanamina (20 mg, 0,22 mmol, ~5,5 equivalentes), trietilamina (0,017 ml, 3 equivalentes), y DMF (0,67 ml). Tiempo de reacción: 45 min a 140 °C. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (1 ml) y DCM (1 ml). La fase orgánica se dividió y se secó sobre Na_2SO_4 luego se concentró bajo presión reducida. El producto bruto luego se purificó usando cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 40-100% de EtOAc en isohexano, seguido por 0-10% de MeOH en EtOAc. Las fracciones que contienen producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (14 mg). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 12,04 (s, 1H), 11,26 – 11,12 (m, 1H), 8,81 – 8,14 (m, 1H), 7,93 – 7,75 (m, 1H), 7,42 – 6,92 (m, 1H), 5,97 –

5,57 (m, 1H), 4,90 – 4,58 (m, 1H), 4,55 – 4,34 (m, 1H), 3,62 – 3,45 (m, 3H), 3,40 – 3,32 (m, 2H), 3,21 – 2,77 (m, 4H), 2,29 – 2,11 (m, 2H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,26 – 1,11 (m, 1H), 0,91 – 0,78 (m, 4H), 0,78 – 0,61 (m, 2H).. LCMS $[M+H]^+$ 565, RT 1,52 minutos (Método 26).

Ejemplo 455



(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2R*)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (* o S)

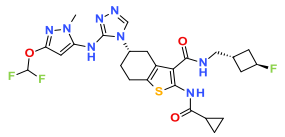
A una solución agitada del Intermediario 488 (270 mg, 0,51 mmol) en DMF anhidro (6 ml) se añadió hidrazida fórmica (92 mg, 1,53 mmol) seguido por dicloruro de mercurio (416 mg, 1,53 mmol) y trietilamina (0,21 ml, 1,53 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 90° durante 4 horas. Se añadió celite a la mezcla agitada y se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con más acetato de etilo, y el solvente se evaporó *al vacío*. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de metanol en DCM para suministrar un sólido blanco. El compuesto del título se suministró mediante la separación de los dos diastereoisómeros por cromatografía quiral (50:50 Etanol: Metanol con columna Cellulose-4 25cm a 7 ml/min).

Isómero 2 - Pico 2 (17 mg, 99% de pureza quiral). δ_H (500

MHz, Metanol-d4) 8,27 (s, 1H), 4,59 – 4,48 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,34 – 3,32 (m, 1H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 3,20 – 3,13 (m, 1H), 3,12 – 3,03 (m, 1H), 3,02 – 2,86 (m, 2H), 2,40 – 2,30 (m, 2H), 2,16 (dd, J = 7,1, 4,8 Hz, 1H), 1,53 – 1,48 (m, 2H), 1,10 – 1,03 (m, 2H), 1,03 – 0,97 (m, 1H), 0,98 – 0,89 (m, 2H), 0,54 – 0,44 (m, 2H), 0,27 – 0,21 (m, 2H), 3 protones intercambiables + 1 aromático faltante. LCMS $[M+H]^+$ 537, RT 2,58 minutos (Método 10). LC* quiral* RT = 14,56 minutos.

** Análisis quiral usando una columna Cellulose-4 4,6 x 250 mm, 5 µm, caudal de flujo 0,5 ml/min, eluyendo con 50:50 Etanol:Metanol, tiempo de corrida de 20 minutos en un Waters 2795.

Ejemplo 456

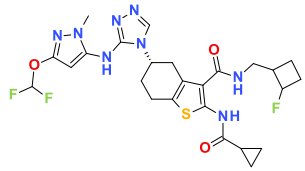


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 646 (20 mg, 0,04 mmol), clorhidrato de trans-(3-fluorociclobutil)metanamina (20 mg, 0,143 mmol, 3,5 equivalentes), trietilamina (0,017 ml, 3 equivalentes), y DMF (0,67 ml). Tiempo de reacción: 45 min a 140 °C. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (1 ml) y DCM (1 ml). La fase orgánica se dividió y se secó sobre Na_2SO_4 luego se concentró bajo presión reducida. El producto bruto luego se purificó usando cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 40-100% de EtOAc en

isohexano, seguido por 0-10% de MeOH en EtOAc. Las fracciones que contienen producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (11 mg). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 12,04 (s, 1H), 11,21 – 11,03 (m, 1H), 8,77 – 8,15 (m, 1H), 8,15 – 7,98 (m, 1H), 7,85 – 7,69 (m, 1H), 7,46 – 6,87 (m, 1H), 5,95 – 5,56 (m, 1H), 5,25 – 4,98 (m, 2H), 4,53 – 4,33 (m, 1H), 3,63 – 3,43 (m, 3H), 3,28 – 3,20 (m, 1H), 3,17 – 3,03 (m, 2H), 3,00 – 2,76 (m, 2H), 2,43 – 2,34 (m, 1H), 2,29 – 2,03 (m, 5H), 1,99 – 1,84 (m, 1H), 0,92 – 0,75 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 579, RT 1,60 minutos (Método 26).

Ejemplo 457

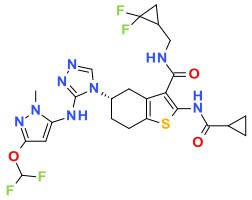


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[(2-fluorociclobutil)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 646 (20 mg, 0,04 mmol), clorhidrato de (2-fluorociclobutil)metanamina (60 mg, 0,43 mmol, ~10 equivalentes), trietilamina (0,017 ml, 3 equivalentes), y DMF (0,67 ml). Tiempo de reacción: 45 min a 140 °C. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (1 ml) y DCM (3 ml). La fase orgánica se dividió y se secó sobre Na_2SO_4 luego se concentró bajo presión reducida. El producto bruto luego se purificó usando cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 40-100% de EtOAc en isohexano, seguido por 0-10% de MeOH en EtOAc. Las

fracciones que contienen producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (24 mg). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 12,03 (s, 1H), 11,23 – 11,05 (m, 1H), 8,81 – 8,15 (m, 1H), 7,84 – 7,60 (m, 1H), 7,43 – 6,91 (m, 1H), 5,96 – 5,61 (m, 1H), 5,23 – 4,94 (m, 1H), 4,51 – 4,30 (m, 1H), 3,61 – 3,35 (m, 3H), 3,19 – 2,98 (m, 1H), 2,99 – 2,70 (m, 4H), 2,31 – 2,10 (m, 4H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,69 – 1,51 (m, 1H), 0,91 – 0,77 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 579, RT 1,62 minutos (Método 26).

Ejemplo 458

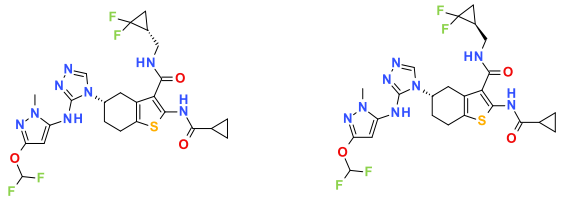


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 646 (30 mg, 0,06 mmol), clorhidrato de (2,2-difluorociclopropil)metanamina (27 mg, 0,189 mmol, 3 equivalentes), trietilamina (0,02 ml, 3 equivalentes), y DMF (1 ml). Tiempo de reacción: 15 min a 140 °C en un vial sellado. La mezcla de reacción enfriada se diluyó DCM (3 ml) y se lavó con agua (2 ml). La fase orgánica se dividió y se secó sobre Na_2SO_4 luego se concentró bajo presión reducida. El producto bruto luego se purificó usando cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc en isohexano seguido por 0-10% de MeOH en EtOAc. Las fracciones que contienen producto se

combinaron y se concentró bajo presión reducida para suministrar el compuesto del título (12,5 mg, 34% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 12,03 (s, 1H), 11,26 – 11,10 (m, 1H), 8,78 – 8,13 (m, 1H), 8,07 – 7,90 (m, 1H), 7,57 – 6,85 (m, 1H), 6,00 – 5,56 (m, 1H), 4,53 – 4,34 (m, 1H), 3,62 – 3,45 (m, 3H), 3,39 – 3,27 (m, 1H), 3,21 – 3,06 (m, 1H), 3,04 – 2,75 (m, 3H), 2,25 – 2,10 (m, 2H), 2,10 – 1,87 (m, 2H), 1,62 – 1,42 (m, 1H), 1,40 – 1,20 (m, 1H), 1,00 – 0,73 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 583, RT 1,62 minutos (Método 26).

Ejemplos 459 & 460



(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

Ejemplo 458 se purificó SFC quiral para proporcionar los dos isómeros del título anteriores:

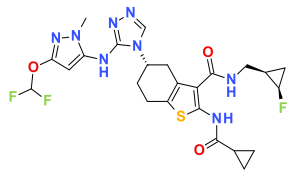
Pico 1: δ_H (400 MHz, Metanol-d4) 8,46 – 7,81 (m, 1H), 6,89 (t, J = 73,9 Hz, 1H), 5,95 – 5,51 (m, 1H), 4,62 – 4,41 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,52 – 3,41 (m, 2H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,12 – 2,80 (m, 3H), 2,42 – 2,26 (m, 2H), 2,11 – 1,90 (m, 1H), 1,86 – 1,76 (m, 1H), 1,55 – 1,40 (m, 1H), 1,35 –

1,11 (m, 2H), 1,04 – 0,87 (m, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 583, RT 1,64 minutos (Método 26). SFC quiral* RT = 5,49 minutos

Pico 2: δ_H (400 MHz, Metanol-d4) 8,54 – 7,74 (m, 1H), 6,88 (t, J = 73,7 Hz, 1H), 6,02 – 5,47 (m, 1H), 4,65 – 4,38 (m, 1H), 3,68 – 3,50 (m, 4H), 3,43 – 3,23 (m, 2tH), 3,12 – 2,80 (m, 3H), 2,42 – 2,24 (m, 2H), 2,09 – 1,93 (m, 1H), 1,87 – 1,76 (m, 1H), 1,54 – 1,42 (m, 1H), 1,40 – 1,12 (m, 2H), 1,07 – 0,80 (m, 3H). LCMS $[M+H]^+$ 583, RT 1,64 minutos (Método 26). SFC quiral* RT = 6,19 minutos

* El análisis quiral se realizó usando una columna Amilose-C, 250 x 2,1 mm, 5 µm, se eluyó usando un método isocrático con 25% IPA (+ 0,2% NH_3) en CO_2, caudal de flujo de 4 ml/min, 125 bar y un tiempo de corrida de 4,5 min en un Waters UPC2 – QDa.

Ejemplo 461

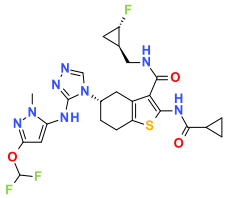


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 646 (50 mg, 0,10 mmol), cloruro de [(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metilamonio (17,7 mg, 0,137 mmol, 1,3 equivalentes), trietilamina (0,04 ml), y DMF (2 ml). Tiempo de reacción: 15 min a 70 °C. La filtración y purificación usando HPLC (Método 5) proporcionó el compuesto del título (1,7 mg, 2,9% de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 12,04 (s, 1H), 11,27 –

11,13 (m, 1H), 8,79 – 8,35 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 – 7,78 (m, 1H), 7,46 – 6,92 (m, 1H), 5,96 – 5,62 (m, 1H), 4,72 (dd, J = 65,9, 4,1 Hz, 1H), 4,51 – 4,34 (m, 1H), 3,62 – 3,45 (m, 3H), 3,44 – 3,28 (m, 1H), 3,22 – 3,03 (m, 1H), 3,05 – 2,89 (m, 1H), 2,88 – 2,77 (m, 2H), 2,28 – 2,09 (m, 2H), 2,00 – 1,86 (m, 1H), 1,26 – 1,11 (m, 1H), 0,91 – 0,78 (m, 4H), 0,78 – 0,63 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 565, RT 1,55 minutos (Método 26).

Ejemplo 462

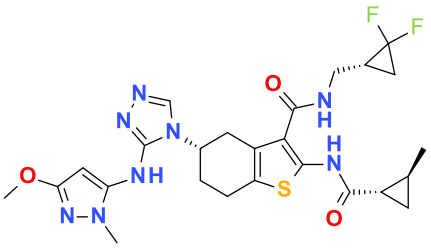


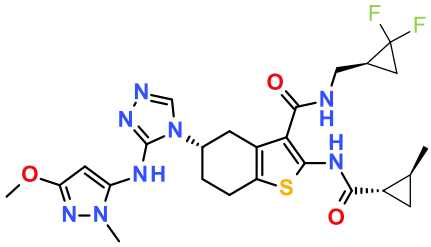
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 646 (50 mg, 0,10 mmol), intermediario 588 (3 equivalentes), trietilamina (0,04 ml), y DMF (2 ml). Tiempo de reacción: 15 min a 70 °C. La filtración y purificación usando cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 50-100% de EtOAc en isohexano seguido por 0-10% de MeOH en EtOAc. Las fracciones que contienen producto se combinaron y se concentró bajo presión reducida para suministrar el compuesto del título (29 mg, 0,05 mmol, 49% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) 12,03 (s, 1H), 11,30 – 11,11 (m, 1H), 8,46 – 8,13 (m, 1H), 7,90 – 7,70 (m, 1H), 7,48 – 6,86 (m, 1H), 5,97 – 5,58 (m, 1H), 4,61 (ddt, J = 64,7, 6,1, 2,3 Hz, 1H), 4,48 – 4,34

(m, 1H), 3,62 – 3,43 (m, 3H), 3,20 – 3,01 (m, 3H), 2,89 – 2,75 (m, 2H), 2,24 – 2,06 (m, 2H), 2,01 – 1,86 (m, 1H), 1,61 – 1,39 (m, 1H), 1,05 – 0,88 (m, 1H), 0,89 – 0,81 (m, 4H), 0,61 (dq, J = 10,7, 6,7 Hz, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 565, RT 1,65 minutos (Método 26).

Ejemplos 463 & 464





(5S)-N-[[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

(5S)-N-[[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Los compuestos del título se obtuvieron siguiendo el método general 1 con el intermediario 647 (108 mg, 0,238 mmol), clorhidrato de (2,2-difluorociclopropil)metanamina (51 mg, 0,36 mmol, 1,5 equivalentes), DIPEA (0,062 ml, 0,36 mmol, 1,5 equivalentes) y MeCN (2 ml). Tiempo de reacción: 2,5 horas a 70 °C. La concentración proporcionó una mezcla bruta de dos diastereoisómeros (167 mg). La purificación por cromatografía quiral proporcionó los compuestos del título:

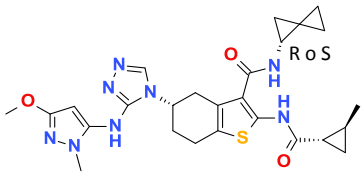
Isómero 1 (Pico 1, 4 mg, 3% de rendimiento): δ_H (400 MHz, DMSO-d6) (contenía 2 tautómeros en una relación aproximada

de ~1:1) 11,82 (s, 0,5H), 11,19 (s, 0,5H), 11,14 (s, 0,5H), 8,54 (s, 0,5H), 8,38 (s, 0,5H), 8,14 (s, 0,5H), 8,01 – 7,88 (m, 1H), 5,57 (s, 0,5H), 5,39 (s, 0,5H), 4,48 – 4,35 (m, 1H), 3,72 (s, 1,5H), 3,69 (s, 1,5H), 3,50 (s, 1,5H), 3,43 (s, 1,5H), 3,40 – 3,28 (obs. m, 2H), 3,17 – 3,04 (m, 1H), 3,01 – 2,74 (m, 3H), 2,28 – 2,10 (m, 2H), 2,07 – 1,93 (m, 1H), 1,74 – 1,64 (m, 1H), 1,58 – 1,47 (m, 1H), 1,37 – 1,20 (m, 2H), 1,14 – 1,00 (m, 4H), 0,77 – 0,66 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 561, RT 1,61 minutos (Método 26). LC* quiral RT = 4,07 minutos.

Isómero 2 (Pico 2, 3 mg, 2% de rendimiento): δ_H (400 MHz, DMSO-d6) (contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de ~1:1) 11,83 (s, 0,5H), 11,17 (s, 0,5H), 11,12 (s, 0,5H), 8,54 (s, 0,5H), 8,37 (s, 0,5H), 8,14 (s, 0,5H), 8,02 – 7,88 (m, 1H), 5,57 (s, 0,5H), 5,39 (s, 0,5H), 4,50 – 4,33 (m, 1H), 3,72 (s, 1,5H), 3,69 (s, 1,5H), 3,50 (s, 1,5H), 3,43 (s, 1,5H), 3,39 – 3,27 (obs. m, 2H), 3,18 – 3,05 (m, 1H), 3,00 – 2,75 (m, 3H), 2,27 – 2,11 (m, 2H), 2,06 – 1,92 (m, 1H), 1,75 – 1,65 (m, 1H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 1,36 – 1,19 (m, 2H), 1,14 – 1,00 (m, 4H), 0,77 – 0,67 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 561, RT 1,61 minutos (Método 26). LC* quiral RT 5,04 minutos.

* Análisis quiral realizado usando una columna Chiralpak IC-3, 150 x 4,6 mm, 3 µm, se eluyó usando un método isocrático con 10% de EtOH en EtOAc (+ DEA 0,1%), caudal de flujo de 1,5 ml/min, 100 bar y un tiempo de corrida de 8 minutos en un Agilent Infinity II 1290.

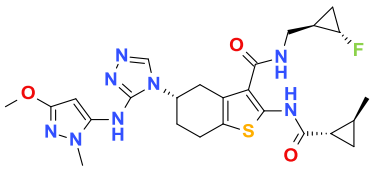
Ejemplo 465



(5S)-5-[3-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-N-[(2R*)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o S]

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 647 (108 mg, 0,238 mmol), cloruro de espiro[2,2]pentan-2-ilamonio (43 mg, 0,36 mmol, 1,5 equivalentes), DIPEA (0,062 ml, 0,36 mmol, 1,5 equivalentes) y MeCN (2 ml). Tiempo de reacción: 2,5 horas a 70 °C. La concentración proporcionó una mezcla bruta de dos diastereoisómeros (177 mg). La purificación por SFC quiral (columna Chiralpak IB, 250 x 20 mm, 5 µm, método isocrático 25% de MeOH (+ hidróxido de amonio 0,1%) en CO_2, 100 ml/min, 14 minutos, 40 °C y 120 bar) proporcionó el compuesto del título (Pico 1 de 2, 4 mg, 3% de rendimiento). δ_H (300 MHz, DMSO-d6) (contenía 2 tautómeros en una relación aproximada de 0,5:0,5) 11,81 (s, 0,5H), 8,54 (s, 0,5H), 8,48 (s, 0,5H), 8,34 (s, 0,5H), 8,11 (s, 0,5H), 5,57 (s, 0,5H), 5,39 (s, 0,5H), 4,46 – 4,30 (m, 1H), 3,72 (s, 1,5H), 3,70 (s, 1,5H), 3,50 (s, 1,5H), 3,44 (s, 1,5H), 3,18 – 3,09 (m, 1H), 2,96 – 2,66 (m, 3H), 2,24 – 2,03 (m, 2H), 1,33 – 0,79 (m, 13H), 0,77 – 0,67 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 537, RT 1,58 minutos (Método 26).

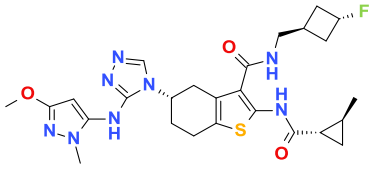
Ejemplo 466



(5S)-N-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-5-[3-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 647 (54 mg, 0,12 mmol), intermediario 588 (314 mg, 0,211 mmol, 6% en masa, solución en DMSO, ~ 1,7 equivalentes), DIPEA (0,062 ml, 0,36 mmol, 1,5 equivalentes) y MeCN (0,7 ml). Tiempo de reacción: 2,5 horas a 70 °C. La concentración bajo presión reducida seguido por la purificación usando HPLC (Método 5) proporcionó el compuesto del título (6,6 mg, 0,012 mmol, 10% de rendimiento). δ_H (300 MHz, d-Cloroformo) 11,93 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,78 – 4,40 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,74 – 3,44 (m, 4H), 3,47 – 3,14 (m, 2H), 3,08 – 2,78 (m, 3H), 2,40 – 2,18 (m, 2H), 1,73 – 1,47 (m, 2H), 1,46 – 1,26 (m, 2H), 1,17 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,13 – 1,00 (m, 1H), 0,84 – 0,74 (m, 1H), 0,72 – 0,58 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 543, RT 1,59 minutos (Método 26).

Ejemplo 467

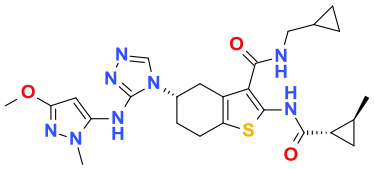


(5S)-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-5-[3-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-

metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 647 (54 mg, 0,12 mmol), clorhidrato de trans-(3-fluorociclobutil)metanamina (52 mg, 0,36 mmol, 96% en masa, 1,5 equivalentes), DIPEA (0,062 ml, 0,36 mmol, 1,5 equivalentes) y MeCN (1 ml). Tiempo de reacción: 1 hora a 70 °C. La concentración bajo presión reducida seguido por la purificación usando HPLC (Método 5) proporcionó el compuesto del título (29 mg, 44% de rendimiento). δ_H (300 MHz, d-Cloroformo) 11,93 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,14 (dp, J = 55,4, 6,1 Hz, 1H), 4,74 – 4,52 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,54 – 3,34 (m, 3H), 3,03 – 2,77 (m, 3H), 2,71 – 2,53 (m, 1H), 2,45 – 2,08 (m, 6H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 1,41 (dt, J = 8,2, 4,3 Hz, 1H), 1,32 (dt, J = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,83 – 0,71 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 557, RT 1,64 minutos (Método 26).

Ejemplo 468

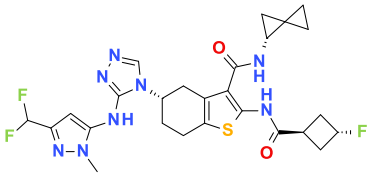


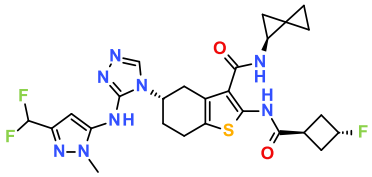
(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 1 con el intermediario 647 (32 mg, 0,071 mmol), ciclopropilmetanamina (0,018 ml, 0,21 mmol) y MeCN (0,7 ml). Tiempo de reacción: 1 horas a 70 °C. La concentración

bajo presión reducida seguido por la purificación usando HPLC (Método 5) proporcionó el compuesto del título (7,7 mg, 21% de rendimiento). δ_H (400 MHz d-Cloroformo) 12,03 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,74 - 4,54 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,52 - 3,38 (m, 1H), 3,36 - 3,18 (m, 2H), 3,04 - 2,74 (m, 3H), 2,46 - 2,30 (m, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 1,58 - 1,46 (m, 1H), 1,42 (dt, J = 8,3, 4,3 Hz, 1H), 1,33 (dt, J = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 1,16 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,13 - 1,00 (m, 1H), 0,78 (ddd, J = 7,8, 6,4, 4,0 Hz, 1H), 0,59 - 0,51 (m, 2H), 0,29 - 0,23 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 525, RT 1,62 minutos (Método 26).

Ejemplos 469 & 470





(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[(2R)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[(2S)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

Trietilamina (0,030 ml, 0,21 mmol) se añadió a una suspensión del Intermediario 650 (105 mg, 0,206 mmol) y clorhidrato de espiro[2,2]pentan-2-amina (27 mg, 0,22 mmol) en DCM (1,5 ml). Luego se añadió clorhidrato de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (42 mg, 0,22 mmol)

y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 22,5 horas. Se añadió una segunda porción del clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (4,0 mg, 0,021 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente. Se añadió MeCN (1,5 ml) y la reacción se agitó a 75 °C durante 7 horas y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Otra porción de clorhidrato de espiro[2,2]pentan-2-amina (5,2 mg, 0,041 mmol, 95% en masa) luego se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas adicionales a 75 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se disolvió en DCM (20 ml). Se añadió agua (20 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto como una mezcla de isómeros. La purificación por SFC quiral para proporcionar los compuestos del título:

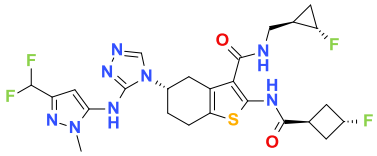
Trans - Isómero 1- Pico 2 (9 mg, 8% de rendimiento): δ_H (400 MHz, d-Cloroformo) 11,92 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,60 (t, J = 55,3 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,33 (dp, J = 56,0, 6,3 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,45 (dd, J = 15,0, 5,4 Hz, 1H), 3,34 – 3,18 (m, 2H), 3,07 – 2,93 (m, 1H), 2,93 – 2,79 (m, 2H), 2,78 – 2,66 (m, 2H), 2,66 – 2,49 (m, 2H), 2,45 – 2,32 (m, 1H), 2,32 – 2,19 (m, 1H), 1,41 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 1,06 (dt, J = 9,4, 4,8 Hz, 1H), 1,00 – 0,91 (m, 2H), 0,84 – 0,66 (m, 2H). δ_F (282 MHz, d-Cloroformo) -111,27 (d, J = 52,0 Hz), -165,13 – -165,59 (m). LCMS $[M+H]^+$ 575, RT 1,6 minutos (Método 26). SFC quiral* RT = 4,50 minutos.

Trans - Isómero 2 - Pico 3 (9 mg, 8% de rendimiento): δ_H (400 MHz, d-Cloroformo) 11,95 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,60 (t, J = 55,4 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,34 (dp,

J = 56,0, 6,2 Hz, 1H), 4,79 – 4,66 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,42 (dd, J = 14,8, 5,4 Hz, 1H), 3,33 – 3,19 (m, 2H), 3,04 – 2,93 (m, 1H), 2,92 – 2,82 (m, 2H), 2,78 – 2,67 (m, 2H), 2,67 – 2,48 (m, 2H), 2,44 – 2,32 (m, 1H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 1,41 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 1,07 (dt, J = 9,3, 4,7 Hz, 1H), 1,00 – 0,92 (m, 2H), 0,81 (dt, J = 8,9, 4,7 Hz, 1H), 0,75 (dt, J = 9,4, 4,7 Hz, 1H). δ_F (282 MHz, d-Cloroformo) -111,23 (d, J = 55,4 Hz), -165,11 – -165,56 (m). LCMS $[M+H]^+$ 575, RT 1,6 minutos (Método 26). SFC quiral* RT = 5,01 minutos.

* Usando SFC quiral Método 1 con una columna Chiral Art SJ

Ejemplo 471

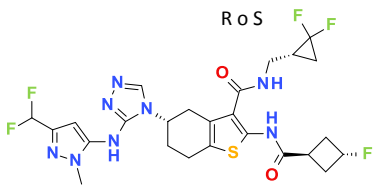


(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (22 mg, 0,11 mmol) se añadió a una suspensión del Intermediario 650 (55 mg, 0,11 mmol) e intermediario 588 (192 mg, 0,129 mmol, 6% en masa, solución en DMSO) en DCM (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16,5 horas. Se añadió una segunda porción del Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (5 mg, 0,03 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. Se añadió MeCN (0,8 ml) y la reacción se agitó a 75 °C durante

5 horas antes de añadir más intermediario 588 (80 mg, 0,054 mmol, 6% en masa, solución en DMSO) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1 mg, 0,005 mmol) y se agitó a 75 °C durante 6 horas adicionales. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrar al vacío. El residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se añadió agua (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo bruto luego se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 27% de rendimiento). δ_H (400 MHz, d-Cloroformo) 11,83 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,59 (t, J = 55,4 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,34 (dp, J = 56,0, 6,3 Hz, 1H), 4,79 – 4,69 (m, 1H), 4,53 (ddt, J = 63,8, 6,3, 2,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,49 (dd, J = 16,7, 5,3 Hz, 1H), 3,36 – 3,16 (m, 3H), 3,07 – 2,84 (m, 3H), 2,79 – 2,67 (m, 2H), 2,67 – 2,51 (m, 2H), 2,45 – 2,34 (m, 1H), 2,34 – 2,24 (m, 1H), 1,64 – 1,49 (m, 1H), 1,11 (dddd, J = 21,1, 10,9, 7,2, 2,5 Hz, 1H), 0,65 (dq, J = 10,3, 6,8 Hz, 1H). δ_F (282 MHz, d-Cloroformo) -111,26 (d, J = 55,5 Hz), -165,23 – -165,69 (m). LCMS $[M+H]^+$ 581, RT 1,56 minutos (Método 26).

Ejemplo 472



(5S)-N-[[(1R*)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-

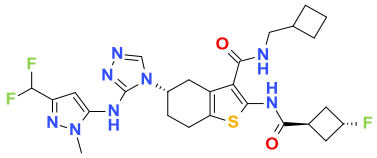
tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o S]

Trietilamina (0,031 ml, 0,22 mmol) se añadió a una suspensión del Intermediario 650 (107 mg, 0,211 mmol) y clorhidrato de (2,2-difluorociclopropil)metanamina (34 mg, 0,22 mmol) en DCM (1,6 ml). Luego se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (42 mg, 0,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22,5 horas. Se añadió una segunda porción del clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (4 mg, 0,02 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas adicionales. Se añadió más MeCN (1,6 ml) y la reacción se agitó durante 7 horas a 75 °C y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. El residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se añadió agua (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo bruto luego se purificó por SFC quiral para proporcionar el compuesto del título (Pico 1, 7 mg, 6% de rendimiento). δ_H (400 MHz, d-Cloroformo) 11,93 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,60 (t, J = 55,4 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,35 (dp, J = 56,0, 6,4 Hz, 1H), 4,78 – 4,53 (m, 1H), 3,98 – 3,88 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,41 (dd, J = 14,8, 5,4 Hz, 1H), 3,34 – 3,14 (m, 2H), 3,06 – 2,82 (m, 3H), 2,81 – 2,68 (m, 2H), 2,68 – 2,52 (m, 2H), 2,46 – 2,33 (m, 1H), 2,33 – 2,24 (m, 1H), 2,04 – 1,90 (m, 1H), 1,52 (tdd, J = 11,9, 8,0, 4,5 Hz, 1H), 1,20 (dtd, J = 15,3, 7,7, 3,6 Hz, 1H). δ_F (282 MHz, d-Cloroformo) -111,15 (d, J = 55,4 Hz), -129,05 (dt, J = 160,8, 12,9 Hz), -143,94 (ddd, J = 160,7, 14,1, 5,6 Hz), -165,25 – -165,71 (m). LCMS $[M+H]^+$ 599, RT 1,62 minutos (Método 26). SFC quiral** RT = 7,53 minutos.

** Usando SFC quiral Método 1 con una columna Chiralpak IC-

3 con un método isocrático con 20% de MeOH (+ hidróxido de amonio 0,1%) y un tiempo de corrida de 10 minutos.

Ejemplo 473

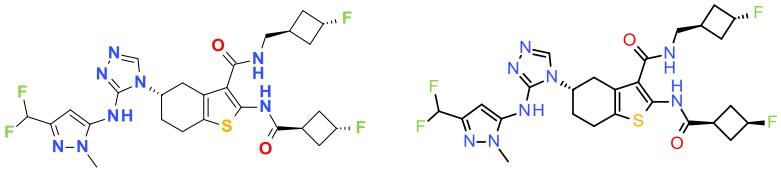


(5S)-N-(ciclobutilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (9 mg, 0,05 mmol) se añadió a una suspensión del Intermediario 650 (20 mg, 0,039 mmol) en MeCN (0,6 ml). La suspensión se agitó a 50 °C durante 3 horas luego a temperatura ambiente durante la noche. Luego se añadió clorhidrato de ciclobutilmetanamina (7,2 mg, 0,059 mmol) seguido por trietilamina (0,015 ml, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 30 min luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (20 ml). Se añadió agua (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo bruto luego se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 40% de rendimiento). δ_H (400 MHz, d-Cloroformo) 12,02 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,60 (t, J = 55,4 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,34 (dq, J = 56,1, 6,3 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,53 - 3,35 (m, 3H), 3,32 - 3,19 (m, 1H), 3,06 - 2,82 (m, 3H), 2,80 - 2,67 (m, 2H), 2,67 - 2,49 (m, 3H), 2,46 - 2,33 (m,

1H), 2,33 – 2,24 (m, 1H), 2,11 – 2,00 (m, 2H), 1,99 – 1,81 (m, 2H), 1,76 – 1,64 (m, 2H). δ_F (282 MHz, d-Cloroformo) -111,02 (d, J = 55,3 Hz), -165,16 a -165,62 (m). LCMS $[M+H]^+$ 577, RT 1,73 minutos (Método 26).

Ejemplos 474 & 475



(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (474)

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[cis-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (475)

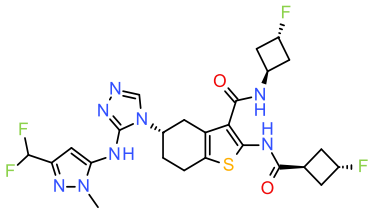
Trietilamina (0,015 ml, 0,11 mmol) se añadió a una suspensión del Intermediario 650 (54 mg, 0,11 mmol) y clorhidrato de trans-(3-fluorociclobutil)metanamina (16 mg, 0,11 mmol) en DCM (0,8 ml). Luego se añadió clorhidrato clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (21 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Luego se añadió clorhidrato una segunda porción del clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (4 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se añadió MeCN (0,8 ml) y la mezcla

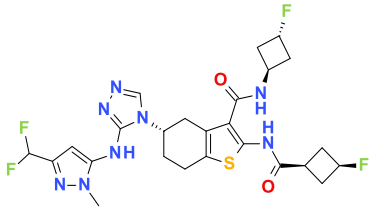
de reacción se agitó a 75 °C durante 6 horas y 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (20 ml). Se añadió agua (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo bruto luego se purificó por HPLC para proporcionar los compuestos del título:

Ejemplo 475 (cis): Pico 1 (10 mg, 16% de rendimiento). δ_H (400 MHz, d-Cloroformo) 11,70 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,60 (t, J = 55,4 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,25 – 4,87 (m, 2H), 4,87 – 4,74 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,56 – 3,38 (m, 3H), 3,10 – 2,97 (m, 1H), 2,97 – 2,80 (m, 2H), 2,74 – 2,55 (m, 6H), 2,48 – 2,27 (m, 4H), 2,26 – 2,09 (m, 2H). δ_F (282 MHz, d-Cloroformo) -111,28 (d, J = 55,5 Hz), -163,07 – -163,50 (m), -169,60 – -169,98 (m). LCMS $[M+H]^+$ 595, RT 1,67 minutos (Método 26).

Ejemplo 474 (trans): Pico 2 (16 mg, 26% de rendimiento). δ_H (400 MHz, d-Cloroformo) 11,98 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,61 (t, J = 55,4 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,68 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,34 (dq, J = 55,9, 6,2 Hz, 1H), 5,14 (dq, J = 55,4, 5,6 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,48 (dd, J = 7,9, 5,8 Hz, 2H), 3,40 (dd, J = 14,6, 5,4 Hz, 1H), 3,32 – 3,21 (m, 1H), 3,06 – 2,94 (m, 1H), 2,95 – 2,82 (m, 2H), 2,81 – 2,67 (m, 2H), 2,68 – 2,51 (m, 3H), 2,48 – 2,23 (m, 4H), 2,24 – 2,09 (m, 2H). δ_F (282 MHz, d-Cloroformo) -111,06 (d, J = 55,1 Hz), -165,23 – -165,68 (m), -169,61 – -170,08 (m). LCMS $[M+H]^+$ 595, RT 1,72 minutos (Método 26).

Ejemplos 476 & 477





(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (476)

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[cis-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (477)

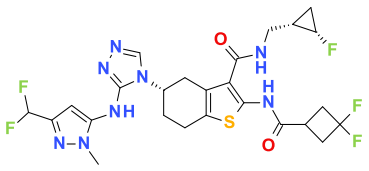
Piridina (0,024 ml, 0,29 mmol) se añadió a una solución del intermediario 650 (32 mg, 0,062 mmol) en DMF (0,93 ml, 12 mmol) bajo una atmósfera de N_2 y se enfrió a 0 °C. Luego se añadió clorhidrato de trans-3-fluorociclobutanamina (8,9 mg, 0,068 mmol) seguido por solución de 2,4,6-Tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido (0,069 ml, 0,12 mmol, 50% en masa, solución en EtOAc). La solución se agitó durante 17,5 horas con calentamiento a temperatura ambiente (el baño de hielo se dejó fundir). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 2 horas 15 min. Trietilamina (0,069 ml, 0,49 mmol) luego se añadió seguido por una segunda porción del clorhidrato de trans-3-fluorociclobutanamina (8,9 mg, 0,068 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 1 hora adicional y 45 min a 75 °C luego se enfrió a temperatura ambiente. Luego se añadió agua (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10

ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (10 ml) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo bruto luego se purificó por HPLC para proporcionar los compuestos del título:

Ejemplo 477 (cis): Pico 1 (4 mg, 11% de rendimiento). δ_H (400 MHz, d-Cloroformo) 11,96 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,61 (t, J = 55,4 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,76 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,33 – 5,13 (m, 1H), 5,10 – 4,88 (m, 1H), 4,73 – 4,64 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,40 (dd, J = 14,5, 5,4 Hz, 1H), 3,06 – 2,84 (m, 3H), 2,82 – 2,55 (m, 7H), 2,47 – 2,31 (m, 3H), 2,31 – 2,21 (m, 1H). δ_F (282 MHz, d-Cloroformo) -111,10 (d, J = 56,0 Hz), -163,04 – -163,43 (m), -177,94 – -178,37 (m). LCMS $[M+H]^+$ 581, RT 1,57 minutos (Método 26).

Ejemplo 476 (trans): Pico 2 (6 mg, 17% de rendimiento) δ_H (400 MHz, d-Cloroformo) 11,80 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,60 (t, J = 55,4 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,44 – 5,13 (m, 2H), 4,80 – 4,71 (m, 1H), 4,71 – 4,62 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,47 (dd, J = 14,8, 5,3 Hz, 1H), 3,31 – 3,21 (m, 1H), 3,05 – 2,84 (m, 3H), 2,82 – 2,66 (m, 4H), 2,66 – 2,50 (m, 2H), 2,48 – 2,33 (m, 3H), 2,32 – 2,21 (m, 1H). δ_F (282 MHz, d-Cloroformo) -111,20 (d, J = 55,4 Hz), -165,16 – -165,61 (m), -178,01 (dt, J = 55,9, 20,8 Hz). LCMS $[M+H]^+$ 581, RT 1,61 minutos (Método 26).

Ejemplo 478

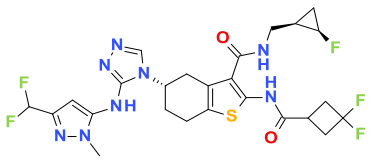


(5S)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-

tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 3 con el intermediario 653 (30 mg, 0,05 mmol), DIPEA (60 µL, 0,34 mmol), cloruro de [(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metilamonio (30 mg, 0,24 mmol), HATU (50 mg, 0,13 mmol) y DMF (0,5 ml). Duración de la reacción: 1 hora y 50 min a 70 °C. Una vez a temperatura ambiente la mezcla de reacción se purificó usando HPLC (Método 5) para proporcionar el compuesto del título (8,4 mg, 29%). δ_H (400 MHz, d-Metanol) 8,21 (s, 1H), 6,62 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,67 (dtd, J = 65,6, 5,9, 2,6 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,68 – 3,58 (m, 1H), 3,37 (dd, J = 14,1, 7,8 Hz, 2H), 3,17 (pd, J = 8,4, 2,9 Hz, 1H), 3,10 – 3,00 (m, 1H), 3,01 – 2,71 (m, 6H), 2,34 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,28 – 1,15 (m, 1H), 0,87 – 0,62 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 599, RT 1,62 minutos (Método 26).

Ejemplo 479

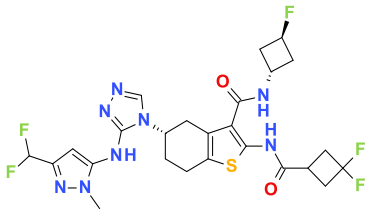


(5S)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 3 con el intermediario 653 (30 mg, 0,05 mmol), DIPEA (en 2 porciones de 50 µL, 0,29 mmol), cloruro de [(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metilamonio (en 2 porciones: 25 & 20 mg, 0,31 mmol), HATU (60 mg, 0,16 mmol) y DMF (0,5 ml). Duración de la reacción: 1 hora y 10 min a 70 °C. Una

vez a temperatura ambiente la mezcla de reacción se purificó usando HPLC (Método 5) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 42% de rendimiento). δ_H (400 MHz, d-Metanol) 8,21 (s, 1H), 6,62 (t, *J* = 55,1 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,67 (dtd, *J* = 65,6, 5,9, 2,7 Hz, 2H), 3,80 – 3,63 (m, 4H), 3,38 – 3,22 (m, 2H), 3,18 (td, *J* = 9,0, 8,5, 3,0 Hz, 1H), 3,12 – 2,97 (m, 1H), 2,98 – 2,75 (m, 6H), 2,34 (q, *J* = 8,6, 7,8 Hz, 2H), 1,22 (td, *J* = 14,8, 13,4, 9,1 Hz, 1H), 0,90 – 0,64 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 599, RT 1,63 minutos (Método 26).

Ejemplo 480

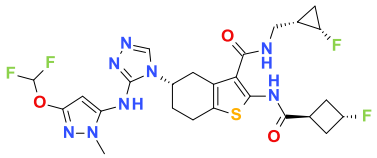


(5S)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 3 con el intermediario 653 (35 mg, 0,05 mmol), DIPEA (50 µL, 0,29 mmol), clorhidrato de trans-3-fluorociclobutanamina (en 2 porciones de 30 mg, 0,23 mmol), HATU (en dos porciones de 30 mg, 0,08 mmol) y DMF (1 ml). Duración de la reacción: 1 hora 20 min a 70 °C. Una vez a temperatura ambiente la mezcla de reacción se purificó usando HPLC (Método 5) para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 33% de rendimiento). δ_H (400 MHz, d-Metanol) 8,18 (s, 1H), 6,55 (d, *J* = 55,2 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,16 (dtt, *J* = 56,6, 6,4, 3,3 Hz, 1H), 4,67 – 4,51 (m, 2H), 3,72

(s, 3H), 3,31 (p, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,23 – 3,10 (m, 1H), 3,04 (dd, *J* = 16,6, 10,0 Hz, 1H), 2,98 – 2,74 (m, 6H), 2,67 – 2,51 (m, 2H), 2,48 – 2,24 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 599, RT 1,59 minutos (Método 26).

Ejemplo 481

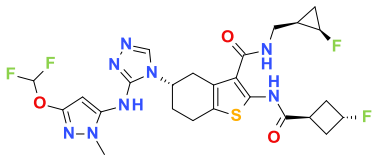


(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 3 con el intermediario 530 (50 mg, 0,09 mmol), DIPEA (60 µL, 0,34 mmol), cloruro de [(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metilamonio (30 mg, 0,24 mmol), HATU (50 mg, 0,13 mmol) y DMF (0,5 ml). Duración de la reacción: 1 hora 50 min a 70 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con salmuera (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. La purificación por HPLC proporcionó el compuesto del título (8 mg, 14% de rendimiento). δ_H (400 MHz, d-Metanol) 8,17 (s, 1H), 6,89 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,23 (ddt, J = 56,2, 7,2, 6,2 Hz, 1H), 4,68 (dtd, J = 65,6, 5,9, 2,6 Hz, 1H), 4,56 – 4,43 (m, 1H), 3,66 – 3,57 (m, 4H), 3,41 – 3,34 (m, 1H), 3,31 (dq, J = 3,3, 1,6 Hz, 2H), 3,10 – 2,86 (m, 3H), 2,71 – 2,43 (m, 4H), 2,34 (q, J = 7,7, 5,8 Hz, 2H), 1,29 – 1,15 (m, 1H), 0,86 – 0,66 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$

597, RT 1,61 minutos (Método 26).

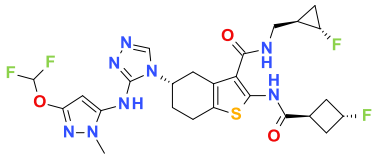
Ejemplo 482



(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 3 con el intermediario 530 (40 mg, 0,07 mmol), DIPEA (70 µL, 0,40 mmol), intermediario 631 (30 mg, 0,23 mmol), HATU (60 mg, 0,16 mmol) y DMF (0,5 ml). Duración de la reacción: 1 hora 30 min a 70 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con salmuera (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. La purificación por HPLC proporcionó el compuesto del título (6 mg, 11% de rendimiento). δ_H (400 MHz, d-Metanol) 8,27 (s, 1H), 6,89 (t, *J* = 73,8 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,36 – 5,12 (m, 1H), 4,67 (dtd, *J* = 65,6, 6,0, 2,6 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J* = 14,0, 7,0 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,31 (p, *J* = 1,6 Hz, 3H), 3,14 – 3,00 (m, 1H), 2,96 (dd, *J* = 15,4, 6,9 Hz, 2H), 2,72 – 2,44 (m, 4H), 2,34 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,25 (td, *J* = 14,3, 6,9 Hz, 1H), 0,86 – 0,66 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 597, RT 1,61 minutos (Método 26).

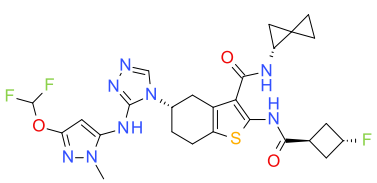
Ejemplo 483

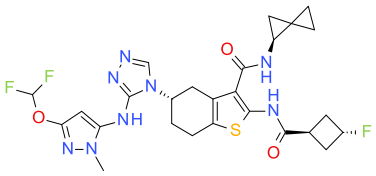


(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 3 con el intermediario 530 (50 mg, 0,09 mmol), DIPEA (80 µL, 0,46 mmol), intermediario 588 (solución 6% en peso en DMSO) (en 2 porciones: 220 & 100 mg, 0,22 mmol), HATU (dos porciones: 43 & 15 mg, 0,15 mmol) y DMF (1 ml). Duración de la reacción: 2 horas 50 min a 70 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con salmuera (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. La purificación por HPLC proporcionó el compuesto del título (15 mg, 26% de rendimiento). δ_H (400 MHz, d- Cloroformo) 11,83 (s, 1H), 7,58 – 7,43 (m, 1H), 6,79 (t, *J* = 73,7 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,49 – 5,19 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,51 (ddt, *J* = 63,9, 6,3, 2,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,45 (dd, *J* = 14,8, 5,4 Hz, 1H), 3,34 – 3,13 (m, 3H), 3,03 – 2,80 (m, 3H), 2,78 – 2,64 (m, 2H), 2,56 (dddd, *J* = 19,6, 13,7, 10,0, 5,7 Hz, 3H), 2,43 – 2,18 (m, 2H), 1,60 – 1,47 (m, 1H), 1,16 – 1,02 (m, 1H), 0,63 (dq, *J* = 10,3, 6,7 Hz, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 574, RT 1,61 minutos (Método 26).

Ejemplo 484 & 485





(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[(2R)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[(2S)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 3 con el intermediario 530 (en 2 porciones: 25 & 60 mg, 0,16 mmol), DIPEA (en 2 porciones: 40 & 80 µL, 0,69 mmol), espiro[2,2]pentan-2-amina (en 3 porciones: 15, 30 & 30 mg, 0,86 mmol), HATU (en 3 porciones: 30, 60 & 60 mg, 0,39 mmol) y DMF (0,5 ml). Duración de la reacción: 2 horas 30 min a 70 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con una mezcla de salmuera (50 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron bajo presión reducida. La purificación por SFC quiral proporcionó los compuestos del título:

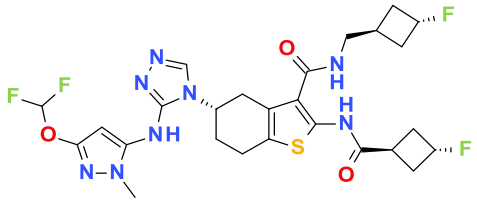
Isómero 1 (Pico 1, 0,7 mg, 2% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 591, RT 1,72 minutos (Método 26). LC* quiral RT = 4,64 minutos

Isómero 2 (Pico 2, 1 mg, 3,5% de rendimiento). LCMS $[M+H]^+$ 591, RT 1,73 minutos (Método 26). LC* quiral RT = 5,01 minutos.

* Usando SFC quiral Método 1 con una columna Chiralcel OJ-

3.

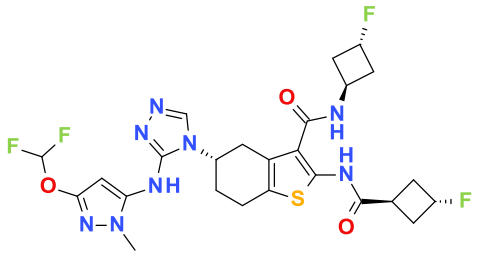
Ejemplo 486



(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 3 con el intermediario 530 (46 mg, 0,09 mmol), DIPEA (80 µL, 0,46 mmol), clorhidrato de trans-(3-fluorociclobutil)metanamina (en 2 porciones: 25 & 5 mg, 0,20 mmol), HATU (en 2 porciones: 40 & 10 mg, 0,13 mmol) y DMF (1 ml). Duración de la reacción: 6 horas 20 min a 70 °C. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con una mezcla de salmuera (50 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron bajo presión reducida. La purificación por HPLC proporcionó el compuesto del título (14 mg, 26% de rendimiento). δ_H (400 MHz, Metanol-d4) 8,17 (s, 1H), 6,88 (t, *J* = 73,8 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,39 – 4,95 (m, 2H), 4,60 – 4,44 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,45 (dd, *J* = 13,5, 7,9 Hz, 1H), 3,36 – 3,23 (m, 2H), 3,07 – 2,85 (m, 3H), 2,71 – 2,44 (m, 5H), 2,38 – 2,11 (m, 7H). LCMS $[M+H]^+$ 611, RT 1,73 minutos (Método 26).

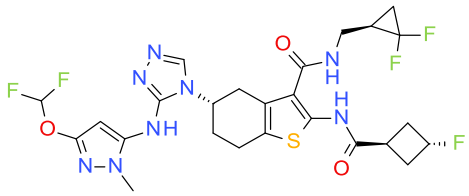
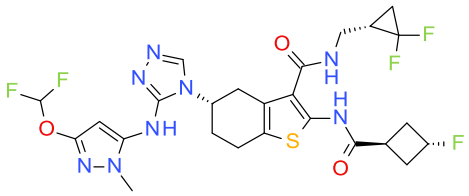
Ejemplo 487



(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 3 con el intermediario 530 (40 mg, 0,07 mmol), DIPEA (80 µL, 0,46 mmol), clorhidrato de trans-3-fluorociclobutanamina (en 2 porciones: 24 & 5 mg, 0,21 mmol), HATU (en 2 porciones: 40 & 10 mg, 0,12 mmol) y DMF (1 ml). Duración de la reacción: 6 horas 45 min a 70 °C. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera (50 ml). La fase acuosa se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron bajo presión reducida. La purificación por HPLC proporcionó el compuesto del título (12 mg, 26% de rendimiento). δ_H (400 MHz, Metanol-d4) 8,14 (s, 1H), 6,88 (t, *J* = 73,8 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,37 – 5,03 (m, 2H), 4,62 (td, *J* = 7,3, 6,2, 2,3 Hz, 1H), 4,54 (tq, *J* = 9,4, 5,2, 4,5 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,29 – 3,25 (m, 1H), 3,11 – 2,82 (m, 3H), 2,68 – 2,26 (m, 11H). LCMS $[M+H]^+$ 597, RT 1,63 minutos (Método 26).

Ejemplo 488 & 489

(5S)-N-[[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

(5S)-N-[[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 3 con el intermediario 530 (100 mg, 0,19 mmol), DIPEA (170 µL, 0,97 mmol), clorhidrato de (2,2-difluorociclopropil)metanamina (en 3 porciones: 60, 12 mg & 12 mg, 0,56 mmol), HATU (en 3 porciones: 105, 20 & 20 mg, 0,38 mmol) y DMF (2 ml). Duración de la reacción: 3 horas a 70 °C. Una vez a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con una mezcla de salmuera (50 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron bajo presión reducida. La purificación por SFC quiral proporcionó los compuestos del título:

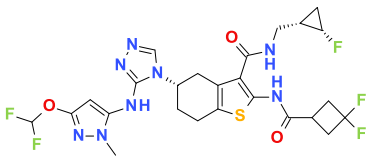
Isómero 1 (Pico 1, 8 mg, 6,8% de rendimiento). δ_H (400 MHz, Metanol-d4) 8,48 – 7,87 (m, 1H), 6,88 (t, *J* = 73,8 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,41 – 5,10 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,60 (s, 4H), 3,31 (p, *J* = 1,6 Hz, 2H), 3,15 – 2,87 (m, 3H), 2,69 – 2,45 (m, 5H), 2,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,99 (ddd, *J* = 13,7, 11,4, 7,4 Hz, 1H), 1,47 (tdd, *J* = 12,0, 7,8, 4,5 Hz,

1H), 1,23 (dtd, *J* = 13,5, 7,7, 3,8 Hz, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 615, RT 1,68 minutos (Método 26). SFC quiral* RT = 5,39 minutos

Isómero 2 (Pico 2, 9 mg, 7,7% de rendimiento). δ_H (400 MHz, Metanol-d4) 8,27 (s, 1H), 7,10 – 6,64 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,38 – 5,12 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,53 – 3,39 (m, 2H), 3,31 (p, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,14 – 2,86 (m, 3H), 2,72 – 2,46 (m, 5H), 2,40 – 2,24 (m, 2H), 1,97 (ddq, *J* = 14,8, 11,4, 7,6 Hz, 1H), 1,47 (tdd, *J* = 12,0, 7,8, 4,5 Hz, 1H), 1,22 (dtd, *J* = 13,4, 7,7, 3,7 Hz, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 615, RT 1,67 minutos (Método 26). SFC quiral* RT = 6,02 minutos

* Usando SFC quiral Método 1 con un método isocrático 25% de MeOH (+ NH4OH 0,1%) y un tiempo de corrida de 10 minutos.

Ejemplo 490

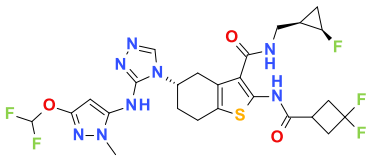


(5S)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 3 con el intermediario 657 (30 mg, 0,05 mmol), DIPEA (60 µL, 0,34 mmol), cloruro de [(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metilamonio (30 mg, 0,24 mmol), HATU (50 mg, 0,13 mmol) y DMF (0,5 ml). Duración de la reacción: 1 hora y 50 minutos. Una vez a temperatura ambiente la mezcla de reacción se purificó usando HPLC (Método 5) para

proporcionar el compuesto del título (6,3 mg, 19% de rendimiento). δ_H (400 MHz, Metanol-d4) 8,38 (s, 1H), 6,89 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,68 (dtd, J = 65,5, 5,9, 2,6 Hz, 1H), 4,58 – 4,45 (m, 1H), 3,66 – 3,60 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,37 (dd, J = 14,1, 8,0 Hz, 1H), 3,31 (p, J = 1,6 Hz, 1H), 3,24 – 3,11 (m, 1H), 3,04 (dd, J = 16,5, 10,4 Hz, 1H), 3,00 – 2,74 (m, 6H), 2,44 – 2,27 (m, 2H), 1,27 – 1,15 (m, 1H), 0,94 – 0,65 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 615, RT 1,67 minutos (Método 26).

Ejemplo 491

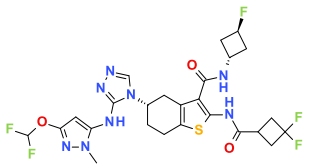


(5S)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 3 con el intermediario 657 (30 mg, 0,05 mmol), DIPEA (50 µL, 0,29 mmol), intermediario 631 (en 2 porciones: 30 & 10 mg, 0,32 mmol), HATU (50 mg, 0,13 mmol) y DMF (0,5 ml). Duración de la reacción: 1 hora y 20 minutos. Una vez a temperatura ambiente la mezcla de reacción se purificó usando HPLC (Método 5) para proporcionar el compuesto del título (7,9 mg, 23% de rendimiento). δ_H (400 MHz, Metanol-d4) 8,28 (s, 1H), 6,89 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,67 (dtd, J = 65,6, 5,9, 2,7 Hz, 1H), 4,52 (q, J = 7,0, 6,5 Hz, 1H), 3,74 – 3,66 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,28 (dd, J = 13,3, 7,2 Hz, 2H), 3,16 (qd, J = 8,3, 3,1 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 21,9,

8,6 Hz, 1H), 2,99 – 2,77 (m, 6H), 2,34 (d, J = 5,6 Hz, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 615, RT 1,73 minutos (Método 26).

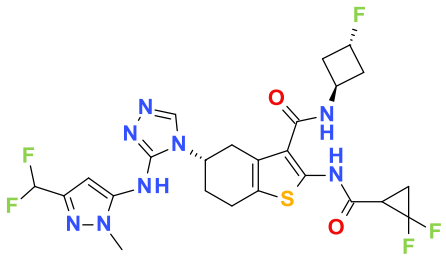
Ejemplo 492



(5S)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método general 3 con el intermediario 657 (30 mg, 0,05 mmol), DIPEA (50 µL, 0,29 mmol), cloruro de trans-(3-fluorociclobutil)amonio (en 2 porciones: 30 & 10 mg, 0,32 mmol), HATU (50 mg, 0,13 mmol) y DMF (0,5 ml). Duración de la reacción: 1 hora y 20 minutos. Una vez a temperatura ambiente la mezcla de reacción se purificó usando HPLC (Método 5) para proporcionar el compuesto del título (7,9 mg, 23% de rendimiento). δ_H (400 MHz, Metanol-d4) 8,28 (s, 1H), 6,89 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,67 (dtd, J = 65,6, 5,9, 2,7 Hz, 1H), 4,52 (q, J = 7,0, 6,5 Hz, 1H), 3,74 – 3,66 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,28 (dd, J = 13,3, 7,2 Hz, 2H), 3,16 (qd, J = 8,3, 3,1 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 21,9, 8,6 Hz, 1H), 2,99 – 2,77 (m, 6H), 2,34 (d, J = 5,6 Hz, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 615, RT 1,73 minutos (Método 26).

Ejemplo 493

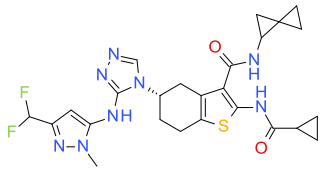
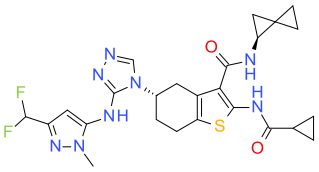
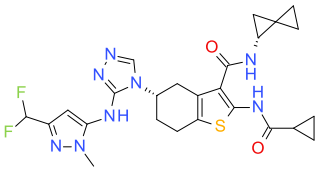


(5S)-2-[(2,2-difluorociclopropanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una mezcla agitada de intermediario 349 (50,0 mg, 0,1 mmol), piridina (31 µL, 0,39 mmol) y cloruro de trans-(3-fluorociclobutil)amonio (18 mg, 0,15 mmol) en DCM (3 ml) se enfrió a 0 °C se añadió T3P (116 µL, 0,19 mmol) y la solución amarilla/anaranjada resultante se dejó calentar suavemente a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió trietilamina (54 µL, 0,39 mmol) y la agitación continuó durante 1 hora. Se añadió HATU (44 mg, 0,12 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 3 días, luego la mezcla se diluyó con DCM (10 ml), seguido por agua (5 ml) y solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con más DCM (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para suministrar una goma amarilla. Este residuo se disolvió en DMF anhidro (2 ml), se añadieron cloruro de (3-fluorociclobutil)amonio (27 mg, 0,21 mmol) seguido por trietilamina (39 µL, 0,28 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (5 ml) seguido por solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa también se

extrajo con acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5 ml), solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml), salmuera (5 ml), luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *al vacío*. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (Método 4), luego se liofilizó para suministrar el compuesto del título (15 mg, 25% de rendimiento) como una mezcla de dos isómeros. δ_H (400 MHz, Metanol-d4) 8,19 (s, 1H), 6,62 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,17 (ddt, J = 56,6, 6,3, 3,1 Hz, 1H), 4,67 – 4,59 (m, 1H), 4,57 – 4,51 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,34 – 3,32 (m, 1H), 3,09 – 2,89 (m, 3H), 2,87 – 2,74 (m, 1H), 2,67 – 2,52 (m, 2H), 2,49 – 2,38 (m, 2H), 2,38 – 2,28 (m, 2H), 2,16 – 2,01 (m, 1H), 1,97 – 1,83 (m, 1H). LCMS $[M+H]^+$ 585, RT 2,65 minutos (Método 10).

Ejemplos 494, 495 & 496

(5S)-2-ciclopropanoamido-5-(3-{[3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]amino}-4H-1,2,4-triazol-4-il)-N-{spiro[2,2]pentan-1-il}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (494)
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[(2S)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida
(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[(2R)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-

tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del intermediario 494 (29 mg, 0,063 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida seca (0,5 ml) a 140 °C se introdujo (gota a gota) una solución de clorhidrato de espiro[2,2]pentan-1-amina (23 mg, 0,191 mmol) y trietilamina (19 mg, 0,186 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida seca (0,5 ml). Después de 2 h a 140 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente de 0-10% de metanol en diclorometano) para suministrar ejemplo 494 como una mezcla de epímeros (16,9 mg, 0,031 mmol, 49% de rendimiento); $\square_H$ (500 MHz, d_4-metanol) 8,06 (br s, 1H), 6,52 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 6,22 (br s, 1H), 4,53 – 4,34 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,20 – 3,00 (m, 2H), 2,99 – 2,70 (m, 3H), 2,29 – 2,15 (m, 2H), 1,76 – 1,66 (m, 1H), 1,27 – 1,14 (m, 1H), 0,96 – 0,87 (m, 4H), 0,87 – 0,81 (m, 2H), 0,80 – 0,72 (m, 2H), 0,70 – 0,59 (m, 1H); LCMS $[M+H]^+$ 543, RT 2,68 min, MET-uPLC-AB-101 (7 min, pH bajo).

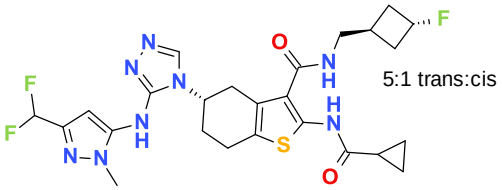
La mezcla de epímero se resolvió por SFC quiral (Columna Chiralcel OJ-H 25 cm usando 25% metanol en CO_2 a 15 ml/minuto) para suministrar los compuestos del título (Ejemplos 495 & 496):

Diastereómero 1 (Pico 1, 2,5 mg, 0,005 mmol) $\square_H$ (500 MHz, d_4-metanol) 8,17 (s, 1H), 6,62 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,53 (dt, J = 14,2, 7,9 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,27 (dd, J = 16,0, 5,6 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,06 – 2,82 (m, 3H), 2,33 (q, J = 8,1 Hz, 2H), 1,81 (ddd, J = 12,6, 7,8, 4,7 Hz, 1H), 1,34 – 1,26 (m, 1H), 1,03 – 0,92 (m, 6H), 0,90 – 0,84 (m, 2H), 0,74 (q, J = 6,7, 6,2 Hz, 1H); LCMS $[M+H]^+$ 543, RT 2,67 min (Método 10). SFC quiral* RT = 3,82 min.

Diastereómero 2 (Pico 2, 2,5 mg, 0,005 mmol) $\square_H$ (500 MHz, d_4-metanol) 8,15 (s, 1H), 6,61 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,53 (dt, J = 14,1, 6,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 3,20 (dd, J = 6,9, 3,3 Hz, 1H), 3,06 – 2,82 (m, 3H), 2,33 (q, J = 8,0, 7,5 Hz, 2H), 1,80 (ddd, J = 12,6, 7,9, 4,7 Hz, 1H), 1,36 – 1,25 (m, 1H), 1,05 – 0,81 (m, 8H), 0,80 – 0,73 (m, 1H); LCMS $[M+H]^+$ 543, RT 2,68 min (Método 10). SFC quiral* RT = 4,65 min

* Análisis quiral usando una columna Cellulose-3 4,6 x 250 mm, 5 µm, caudal de flujo 4 ml/min, eluyendo con 40% de metanol en CO_2, tiempo de corrida 6 min en un WatersThar Resolution.

Ejemplo 497

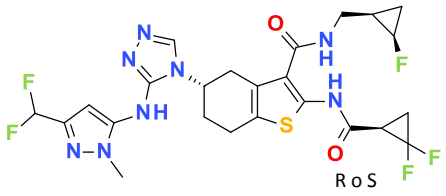


(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[(3-fluorociclobutil)metil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

A una solución del intermediario 494 (29 mg, 0,063 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (0,5 ml) a 140 °C se introdujo (gota a gota) una solución de clorhidrato de [3-fluorociclobutil]metanamina (27 mg, 0,191 mmol, una mezcla 9:1 de isómeros trans:cis) y trietilamina (19 mg, 0,186 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (0,5 ml). Después de 2 h a 140 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la solución se concentró n-vacuo. El residuo se purificó por cromatografía

en columna flash (gradiente de 0-10% de metanol en diclorometano) para suministrar el compuesto del título (como una mezcla 85:15 de isómeros trans:cis) como un sólido beige (2,7 mg, 8% de rendimiento); $\square_H$ (500 MHz, d_4-metanol) 8,40 (br. s, 1H), 6,63 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,48 - 5,98 (m, 1H), 5,11 (dp, J = 55,3, 6,2 Hz, 1H), 4,65 - 4,44 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,48 (dd, J = 13,5, 7,8 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 13,5, 7,8 Hz, 1H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 3,13 - 2,86 (m, 3H), 2,67 - 2,54 (m, 1H), 2,49 - 2,14 (m, 6H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,04 - 0,99 (m, 2H), 0,99 - 0,93 (m, 2H); LCMS $[M+H]^+$ 563, RT 2,66 min (cis-isómero) y 2,70 min (trans-isómero) (Método 10).

Ejemplo 498



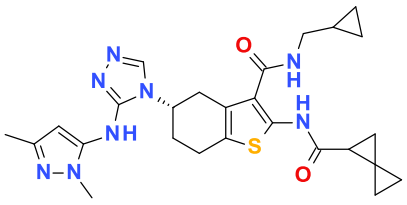
(5S)-2-[[(1R*)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (* o S)

A una suspensión del Intermediario 631 (59 mg, 0,467 mmol) e intermediario 349 (80 mg, 0,156 mmol) en DCM (3 ml) se añadió N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (82 µL, 0,467 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metiliden]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-io (89 mg, 0,234 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. DCM se eliminó bajo una corriente de nitrógeno gas y el residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se calentó a 40 °C durante 2 h. El

solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno gas y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con un gradiente de 0-5% de metanol en DCM seguido por HPLC de fase inversa (Método 4) seguido por SFC quiral (Chiralpak IG 5 µm, 250 x 30 mm, CO_2:Metanol + isopropilamina 0,5% 70:30, un caudal de flujo de 70 ml/min, 125 bar a 40 °C) para proporcionar el compuesto del título (5,2 mg, 6% de rendimiento) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d_6, 2:1 mezcla rotamérica) 12,05 (m, 1H, RotA), 11,23 (m, 1H), 8,73 (s, 1H, RotB), 8,40 (s, 1H, RotB), 8,18 (s, 1H, RotA), 8,02 (m, 1H), 6,74 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H, RotB), 6,20 (s, 1H, RotA), 4,83 – 4,59 (m, 1H), 4,54 – 4,36 (m, 1H), 3,70 (s, 3H, RotB), 3,60 (s, 3H, RotA), 3,45 – 3,38 (m, 1H), 3,26 – 3,20 (m, 1H), 3,20 – 3,03 (m, 2H), 2,99 – 2,75 (m, 3H), 2,28 – 2,11 (m, 2H), 2,07 – 1,95 (m, 2H), 1,20 – 1,12 (m, 1H), 0,80 – 0,63 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 585, RT 2,66 minutos (Método 10). SFC quiral** RT = 6,87 minutos

** Análisis quiral usando una columna CHIRALPAK IG (250 mm x 4,6 mm 5 µm), caudal de flujo 2,4 ml/min, eluyendo con 70:30 CO2/(Etanol +0,5% IPA), tiempo de corrida de 12 minutos en un Berger SFC.

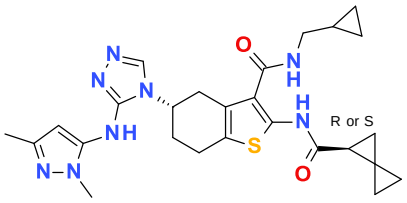
Ejemplo 499



(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

Una solución de hidrazida fórmica (75 mg, 1,25 mmol) en metanol anhidro (3 ml) se añadió a una solución del intermediario 665 (200 mg, 0,42 mmol) en metanol anhidro (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 45 minutos. Se añadió solución acuosa de carbonato de sodio 1 M (1,3 ml, 1,3 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (5 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna flash con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptano, seguido por un gradiente de 0 a 20% de metanol en acetato de etilo. El compuesto también se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (Método 2), luego se liofilizó para suministrar el compuesto del título (24 mg, 10% de rendimiento). δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,73 (s, 1H, Rotámero 1), 11,14 (m, 1H), 8,41 (m, 1H, Rotámero 2), 8,33 (m, 1H, Rot 2), 8,10 (m, 1H, Rot 1), 7,61 (s, 1H), 5,89 (m, 1H, Rot 2), 5,70 (s, 1H, Rot 1), 4,48 – 4,32 (m, 1H), 3,54 (m, 3H, Rot 2), 3,48 (m, 3H, Rot 1), 3,20 – 3,05 (m, 3H), 3,05 – 2,92 (m, 1H), 2,90 – 2,78 (m, 2H), 2,26 – 2,12 (m, 3H), 2,07 (s, 3H, Rot 2), 2,04 (s, 3H, Rot 1), 1,48 – 1,40 (m, 1H), 1,40 – 1,35 (m, 1H), 1,02 – 0,97 (m, 1H), 0,97 – 0,91 (m, 2H), 0,91 – 0,86 (m, 1H), 0,84 – 0,74 (m, 1H), 0,43 – 0,30 (m, 2H), 0,24 – 0,13 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 521, RT 2,34 minutos (Método 10)

Ejemplo 500



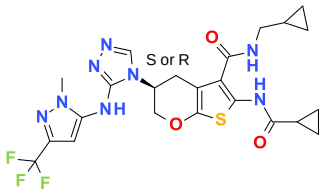
(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S*)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (* o R)

Se preparó como se describió para el Ejemplo 499. El compuesto del título se obtuvo mediante la separación de los dos diastereoisómeros por cromatografía quiral (85:15 Heptano: Etanol con una columna Chiralcel OD-H 25cm a 18 ml/min).

Isómero 1 - Pico 1 (7 mg, 99% de pureza quiral) δ_H (500 MHz, DMSO-d6) 11,73 (s, 1H, Rotámero 1), 11,23 - 11,05 (m, 1H), 8,41 (s, 1H, Rotámero 2), 8,33 (s, 1H, Rot 2), 8,10 (s, 1H, Rot 1), 7,61 (s, 1H), 5,89 (s, 1H, Rot 2), 5,70 (s, 1H, Rot 1), 4,49 - 4,31 (m, 1H), 3,55 (s, 3H, Rot 2), 3,48 (s, 3H, Rot 1), 3,21 - 3,05 (m, 3H), 3,03 - 2,91 (m, 1H), 2,90 - 2,76 (m, 2H), 2,28 - 2,12 (m, 3H), 2,07 (s, 3H, Rot 2), 2,04 (s, 3H, Rot 1), 1,47 - 1,40 (m, 1H), 1,40 - 1,35 (m, 1H), 1,03 - 0,90 (m, 3H), 0,91 - 0,84 (m, 1H), 0,82 - 0,73 (m, 1H), 0,40 - 0,32 (m, 2H), 0,23 - 0,12 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 521, RT 2,34 minutos (Método 10). LC* quiral* RT = 20,49 minutos.

** Análisis quiral usando una columna Chiralcel OD-H 4,6 x 250 mm, 5 µm, caudal de flujo 1 ml/min, eluyendo con 85:15 Heptano: Etanol, tiempo de corrida de 40 minutos en un Waters 2795.

Ejemplo 501



(3R*)-6-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-3-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3,4-dihidro-2H-tieno[2,3-b]piran-5-carboxamida (* o S)

A una solución agitada del Intermediario 673 (200 mg, 0,37 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C bajo nitrógeno se añadió trietilamina (0,15 ml, 1,10 mmol) y cloruro de metansulfonilo [124-63-0] (0,03 ml, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se trató con una solución de hidrazida del ácido fórmico [624-84-0] (46 mg, 0,74 mmol) en DMF (1,5 ml). La agitación continuó a 0 °C durante 1,5 h. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4. Los productos volátiles se eliminaron al vacío y la mezcla resultante se diluyó con DMF (1,5 ml) y se trató con carbonato de sodio (97 mg, 0,92 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C bajo nitrógeno durante 5 h luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-100% de DCM en isohexano seguido por 0-10% de MeOH en DCM. Las fracciones que contienen producto se concentraron y se purificaron por HPLC (Método 5) para suministrar a la mezcla racémica del compuesto del título (33 mg). La separación quiral que emplea SFC con un gradiente de 10-25% de MeOH (+ NH4OH 0,1%) en CO_2, en una columna CHIRALCEL OJ-H (20 x 250 mm 5 µm, 100 ml/min) proporcionó el compuesto del título (Pico 2, 11,5 mg, 5,7%

de rendimiento). δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 12,24 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 – 7,49 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,96 – 4,70 (m, 1H), 4,62 – 4,24 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,30 – 3,20 (m, 1H), 3,18 – 2,96 (m, 3H), 2,01 –1,78 (m, 1H), 1,09 – 0,96 (m, 1H), 0,93 – 0,72 (m, 4H), 0,44 – 0,34 (m, 2H), 0,24 – 0,16 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ 551, RT 2,02 minutos (Método 3). SFC quiral** RT = 5,71 minutos.
** Análisis quiral usando una columna CHIRALCEL OJ-H (4,6 x 150 mm 3 µm), eluyendo con un gradiente de 10-25% de MeOH (+ NH4OH 0,1%) en CO_2, caudal de flujo 1 ml/min.

Ensayo FRET Y131A

Protocolo para la preparación del reactivo IgE-Tb

Se añadieron 86 nmoles de IgE-Fc (N265Q, N371Q) (Young et al., 1995) a 172 uM en $NaHCO_3$ 100 mM, pH 9,5 a 1 mg de quelato Tb reactivo con amina LanthaScreen™ (Número de catálogo de ThermoFisher PV3583) y se incubaron durante 16 horas a 20 °C. El material luego se intercambió con buffer en solución salina buffer con fosfato (que es, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na_2HPO_4 10 mM, KH_2HPO_4 1,8 mM, pH 7,4) y se cuantificó el material y se determinó el grado de conjugación de Tb mediante la medición de la absorción a 280 nm. y 343 nm.
La integridad del material conjugado se determinó mediante cromatografía de exclusión por tamaño analítica en una columna S200 HR 10x300 (GE Healthcare). Las relaciones de conjugación típicas fueron 4: 1 Tb: IgE-Fc.
Young RJ., Owens, RJ., MacKay GA., Chan CMW., Shi J., Hide M., Francis DM., Henry AJ., Sutton BJ., y Gould HJ (1995) Protein Engineering 8:193-199
Protocolo para la preparación del reactivo sFcεRIα-Y131A-

AF488

400 nmoles de sFcεRIα (mutante Y131A) (Cook et al., 1997) a 400 uM en NaOAc 100 mM, pH 5,5, se hizo reaccionar con peryodato sódico 1 mM (en NaOAc 100 mM, pH 5,5) durante 60 minutos a 22 °C. La oxidación se detuvo con la adición de 40 uL de etanodiol y la incubación durante 60 minutos a 22 °C. La proteína se intercambió con buffer con el buffer de conjugación ($NaHCO_3$ 50 mM, NaCl 150 mM, pH 9,5) y se concentró hasta 750 uM.

Se añadieron 175 nmoles de proteína a 1 mg de hidrazida Alexa Fluor™ 488 (Invitrogen) y se incubaron durante 16 horas a 22 °C. Se añadió cianoborohidruro de sodio (a 100 mM en buffer de conjugación) a una concentración final de 1 mM y se incubó durante 60 minutos en hielo. La proteína se intercambió con buffer en solución salina buffer con fosfato (que es, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na_2HPO_4 10 mM, KH_2HPO_4 1,8 mM, pH 7,4) y se cuantificó el material y se determinó el grado de conjugación de Alexa Fluor™ 488 mediante la medición de la absorción a 280 nm y 495 nm.

La integridad del material conjugado se determinó mediante cromatografía de exclusión por tamaño analítica en una columna S200 HR 10x300 (GE Healthcare). Las relaciones de conjugación típicas fueron 2: 1 Alexa Fluor™: sFcεRIα

ook JPD., Henry AJ., McDonnell JM., Owens RJ., Sutton BJ., y Gould HJ (1997) Biochemistry 36:15579-15588

Ensayo bioquímico in vitro:

El objetivo fue medir la unión de IgE-Tb al receptor, y la su inhibición por los compuestos, utilizando un ensayo in vitro de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET).

Reactivos

Los reactivos de FRET utilizados fueron IgE marcada con Terbio (donante de FRET) y el receptor de IgE soluble sFcεRIα
con una mutación Y131A, marcada con Alexa Fluor™ 488 (aceptor de FRET). El sFcεRIα sin marcar también se utilizó para generar un control de fondo. El buffer de ensayo consistió en Tris pH 7,2 20 mM, NaCl 150 mM y Tween 0,002%.

Reacción de ensayo

Ejemplos 1-233:

Para los ejemplos 1 a 233, el ensayo se llevó a cabo de acuerdo a lo siguiente: Cada reacción de ensayo se realizó en un volumen de 25 µl en una placa de medio volumen de 384 pocillos. Se generaron diluciones seriadas compuestas de 10 puntos (3 veces) en DMSO a una concentración de x50 de la concentración del ensayo final (FAC). Las soluciones del compuesto se prepararon luego mediante IgE-Tb diluyendo 10 veces en buffer de ensayo. Para el ensayo, se añadieron 5 µl de compuesto diluido a 10 µl de, seguido de la adición de 10 µl de sFcεRIα-Y131A-AF488. Los FAC de los reactivos de FRET fueron IgE-Tb 5 nM, sFcεRIα-Y131A-AF488 25 nM. Por lo general, el FAC superior del compuesto en el ensayo fue de 10 µM. La concentración final de DMSO fue 2%. La señal mínima (MIN) se midió mediante la adición de 5 µl de sFcεRIα sin marcar a 1 µM (FAC = 200 nM) a los reactivos de FRET. La señal de FRET máxima (MAX) se midió en pocillos que contienen reactivos de FRET pero no compuesto.
El ensayo se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente, protegido de la luz y la evaporación, y con agitación suave.

Medición de FRET

La medición de FRET para cada pocillo se llevó a cabo mediante la excitación a 330 nm y la medición de la emisión a 495 /520 nm usando un lector de placas Envision (Perkin Elmer). La relación de FRET se calculó como sigue:

Emisión a 520 /Emisión a 495 x 1000.
La relación FRET se usó para el análisis de datos.
Análisis de datos:
Z' se calculó de la siguiente manera (σ = desviación estándar y μ = media):
$1 - ((3 \times \sigma_{MAX}) + (3 \times \sigma_{MIN})) / (\mu_{MAX} - \mu_{MIN})$
Z 'por encima de 0,5 se consideró un buen ensayo.
La señal de fondo (MIN) se restó de todos los pocillos. Usando los valores sustraídos de fondo, el porcentaje de inhibición por compuesto en cada pocillo de prueba se calculó de la siguiente manera:
100 – relación FRET del pocillo de ensayo /relación de FRET MÄX x 100.

Ejemplos 234-501:

Para los ejemplos 234 a 501, el ensayo se realizó de acuerdo con lo siguiente: Cada reacción del ensayo se realizó en un volumen de 25 µl en una placa de medio volumen de 384 pocillos. Se generaron diluciones seriadas compuestas de 10 puntos (3 veces) en DMSO a una concentración de x50 de la concentración del ensayo final (FAC). Las soluciones del compuesto se prepararon luego mediante la dilución 10 veces en buffer de ensayo. Para el ensayo, se añadieron 5 µl de compuesto diluido a 10µl de IgE-Tb y se incubaron durante 30 minutos antes de la adición de 10 µl de sFcER1α-Y131A-AF488. Las FAC de los

reactivos de FRET fueron IgE-Tb 5 nM, sFcER1α-Y131A-AF488 25 nM. Usualmente, la FAC superior del compuesto en el ensayo fue de 10 µM. La concentración final de DMSO fue del 2%. La señal mínima (MIN) se midió mediante la adición de 5 µl de sFcER1a sin marcar a 1 µM (FAC = 200 nM) a los reactivos FRET. La señal de FRET máxima (MAX) se midió en pocillos que contenían reactivos de FRET pero no compuesto. El ensayo se incubó durante 18 horas a temperatura ambiente, protegido de la luz y la evaporación, y con agitación suave.

Medición de FRET

La medición de FRET para cada pocillo se realizó mediante la excitación a 337nm y la medición de la emisión a 490/520nm utilizando un lector de placas PHERAstar FSX (BMG Labtech). La relación de FRET se calculó como sigue:
Emisión a 520/Emisión a 490 x 1000.
La relación de FRET se usó para el análisis de datos.

Análisis de datos

Z 'se calculó como sigue ((= desviación estándar y µ = media):

$1 - ((3 \times \sigma_{MAX}) + (3 \times \sigma_{MIN}))/(\mu_{MAX} - \mu_{MIN})$

Z' por encima de 0,5 fue considerado un buen ensayo.
La señal de fondo (MIN) se restó de todos los pocillos. Usando los valores con sustracción del fondo, el porcentaje de inhibición por compuesto en cada pocillo de prueba se calculó de la siguiente manera:
100 - Relación FRET pocillo de prueba/ Relación MAX FRET x 100.

El porcentaje de inhibición se representó frente a la concentración del compuesto. Los valores de CI50 para cada compuesto se determinaron utilizando un modelo de ajuste

logístico de cuatro parámetros utilizando el paquete de software XLFIT5.
Los resultados son los siguientes:

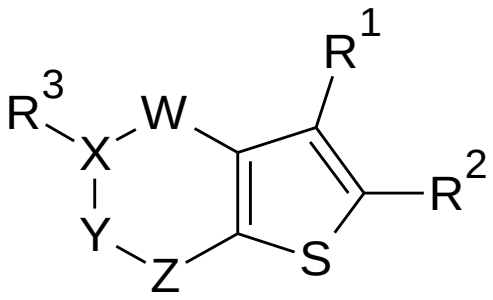
Número de Ejemplo	Y131A FRET rango IC_{50}
2,3,4,5,7,8,9,10,11,12,14,40,55,56,69,74,79,87,88,98,102,103,109,146,174.	10-50 micromolar
1,6,13,18,20,22,27,29,38,39,58,60,64,65,66,68,70,71,72,73,75,76,77,78,80,81,82,84,85,89,90,91,92,93,95,97,107,129,151,157,163,170,173,177,179,194,196,199,201,202,204,205,206,211,214.	1-10 micromolar
15,16,17,19,21,23,24,25,26,28,30,31,32,33,34,35,36,37,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,57,59,61,62,63,67,86,94,100,104,105,106,108,110,111,112,113,114,115,116,117,118,119,120,121,122,123,124,125,126,127,128,130,131,132,133,134,135,136,137,138,139,140,141,142,143,144,145,147,148,149,150,152,153,154,155,156,158,159,160,161,162,164,165,166,167,168,169,171,172,175,176,178,180,181,182,183,184,185,186,187,188,	0-1 micromolar

189,190,191,192,193,195,197, 198,200,203,207,208,209,210, 212,213,215,216,217,218,219, 220,221,222,223,224,225,226, 227,228,229,230,231,232,233, 247, 260, 278, 356, 358, 367, 378, 391, 396, 398, 399, 421, 447, 450, 451, 462, 465, 475, 477, 486, 487, 490, 493, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305,, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 322, 329, 337, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 357, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375,	

376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 392, 393, 394, 395, 397, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 417a, 418, 419, 420, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 448, 449, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 463, 464, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 476, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 488, 489, 491, 492, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 290	

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables:



(I)

caracterizado porque

X representa CH, N, o C-R^4, donde cuando X es C-R^4, R^3 y R^4 se puede unir para formar un cicloalquilo o anillo heterocíclico de 4-6 miembros,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2, arilo y heteroarilo, con arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_2;

cuando X representa N, luego W, Y y Z son C o uno de W, Y y Z es un enlace simple, los otros dos son C;

cuando X representa CH o C-R^4, luego W, Y y Z son C, o uno de W, Y o Z es un enlace simple, O, S, S(O), $S(O)_2$ o N, los otros dos son C;

cuando W, Y, o Z son C, cada C puede estar sustituido por 1 o 2 grupos que se seleccionan de modo independiente de H, halógeno, SF_5, =O, =NOH, -OH, -CN, -C(O)Me, -C(O)OH, $-C(O)NH_2$, NH-C(O)O-alquilo C_1-C_4, $-NO_2$, NH_2, NHMe, NMe_2, SH, SMe, SOMe, SO_2Me, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, alcoxi C_1-C_4, heterociclo, heteroalquilo C_1-C_4, que se puede unir para formar un cicloalquilo de 3-6 miembros o anillo heterocíclico de 4-6 miembros,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2, que se puede unir para formar un un cicloalquilo de 3-6 miembros o anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

donde

cuando W, Y o Z es N, este N puede estar sustituido de modo independiente por H, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, heterociclo, -C(O)Me, $-C(O)NH_2$, -C(O)OH, -S(O)Me, $-S(O)_2Me$, $-S(O)_2NH_2$, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2;

y W, X, Y y Z se puede unir directamente o por medio de sustituyentes para formar un anillo;

R^1 se selecciona de $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^6)(R^7)$, $-S(O)_2N(R^8)(R^9)$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$ y $-S(O)(=NR^{11})R^{10}$;

R^2 representa $-N(R^{12})C(O)R^{13}$;

R^3 se selecciona de H, -OH, alquilo C_1-C_8, -NR^dR^c, -NH-R^{14}-NH-R^a, -NMe-R^{14}-NH-R^a, -NH-R^{14}-NMe-R^a, -CO-NR^dR^c, -NH-COO-R^c, -NH-CO-R^c, -COOH, -COO-alquilo C_1-C_8, -CO-alquilo C_1-C_8, -alquilen C_1-C_8-COO-alquilo C_1-C_8, -alquilen C_1-C_8—NR^a -COO-alquilo C_1-C_8, -alquilen C_1-C_8-NR^dR^c, -alquilen C_1-C_8-NH-R^{14}-NH-R^a, heteroarilo, -CN, -CH=N-OH, -CF_3, alquilamino, amino, -NH-SO-alquilo C_1-C_8, -NH-SO_2-alquilo C_1-C_8, heteroalquil-amino, arilo, heterociclo, cicloalquilo C_3-C_6, -NHS(O)(=NH)Me, -SO_2-alquilo C_1-C_8, -NH-$C(CH_3)$=N-CN, -NH-CH=N-CN, -NH-S(=O)(=N)-alquilo C_1-C_2,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, =O, -COOH, -COH, -CN, SMe, -NR^dR^c, -OR^c, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, alquilen C_1-C_2-O-alquilo C_1-C_2, alquilen C_1-C_2-cicloalquilo C_3-C_4, heterociclo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, heteroarilo, cicloalquil C_3-C_6-amino, heterociclo-amino, aril-amino, heteroaril-amino, -$CONR^dR^c$, -NHCO-R^a, -NHCOO-alquilo C_1-C_4, -CO-alquilo C_1-C_2, -COO-R^a, que se puede unir para formar un anillo, y donde -$CONR^dR^c$ y -NR^dR^c se puede unir para formar un anillo de siete miembros fusionado a un grupo arilo de seis miembros;

con arilo, heteroarilo, heterociclo y cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno oxo, ciano, OH, -NOOH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halo-alcoxi C_1-C_6, cicloalquil C_3-C_6-alcoxi C_1-C_3, -O-CO-alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_2, heterociclo C_2-C_4, acetilo, acetil-fenilo, -$CONR^dR^c$, COO-alquilo C_1-C_8, -S(O)NH-alquilo C_1-C_2o,

$-S(O)_n$-alquilo C_1-C_2o, heteroarilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, alquilo C_1-C_2o,

con n igual a 0, 1 o 2 ;

R^4 se selecciona de halógeno, OH, CN, NO_2, NH_2, NHMe, NMe_2, SH, SMe, SOMe, SO_2Me, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, alcoxi C_1-C_3, heteroalquilo C_1-C_3, heterociclo,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2,
haloalquilo C_1-C_2 NH_2, NHMe, NMe_2, que se puede unir para formar un anillo;

R^5 se selecciona de alquilo C_1-C_8, heteroalquilo C_2-C_8, alquenilo C_2-C_8, heteroalquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, heteroalquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclo, cicloalquenilo C_4-C_8, arilo, heteroarilo,
-alquilen C_1-C_2-cicloalquilo C_3-C_6, -alquilen C_1-C_2-heterociclo, -alquilen C_1-C_2-arilo, -alquilen C_1-C_2-heteroarilo,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, -O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2 que se puede unir para formar un anillo;

R^6, R^8 y R^{12} se seleccionan de modo independiente de H y alquilo C_1-C_3,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 7 halógeno;

R^7, R^9 y R^{11} se seleccionan de modo independiente de H, alquilo C_1-C_8, heteroalquilo C_2-C_8, alquenilo C_2-C_8, heteroalquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, heteroalquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclo, cicloalquenilo C_4-C_8, heterocicloalquenilo C_3-C_8, arilo, heteroarilo, -alquilen C_1-C_2-cicloalquilo C_3-C_6, -alquilen C_1-C_2-heterociclo, -alquilen C_1-C_2-arilo, -alquilen C_1-C_2-heteroarilo, -N-alquilo C_1-C_7, -N-cicloalquilo C_3-C_8, -N-heterociclo, -N-heteroarilo, alcoxi C_1-C_7, -O-cicloalquilo C_3-C_8, -O-heterociclo, -O-heteroarilo,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, -O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2, que se puede unir para formar un anillo;

R^{10} se selecciona de H, alquilo C_1-C_8, heteroalquilo C_2-C_8, alquenilo C_2-C_8, heteroalquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, heteroalquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclo, cicloalquenilo C_4-C_8, heterocicloalquenilo C_3-C_8, arilo, heteroarilo, -alquilen C_1-C_3-cicloalquilo C_3-C_6, -alquilen C_1-C_3- heterociclo, -alquilen C_1-C_3-arilo, -alquilen C_1-C_3-heteroarilo, -N-alquilo C_1-C_8,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, -O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2, que se puede unir para formar un anillo;

R^{13} se selecciona de alquilo C_1-C_7o, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, -alquilen C_1-C_2-cicloalquilo C_3-C_6, heterociclo C3-C5,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2, que se puede unir para formar a cicloalquil o anillo heterocíclico;

R^6 y R^7 se puede unir entre sí para formar un anillo;

R^8 y R^9 se puede unir entre sí para formar un anillo;

R^{12} y R^{13} se puede unir entre sí para formar un anillo;

R^{14} es C=O, C=S, C=N-OH, $C=NR^b$, $C=CH-NO_2$, SO_2, y cicloalquenilo C_3-C_6 que puede estar sustituido con 1 o 2 =O;

R^a se selecciona de H, alquilo C_1-C_8, heteroalquilo, alcoxi C_1-C_8, heterociclo, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo y arilo,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, -O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo C_3-C_6, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, arilo, heteroarilo, NH_2, NHMe, NMe_2 que se puede unir para formar un anillo;

R^b se selecciona de CN, arilo, heteroarilo, $-NO_2$, -O-alquilo C_1-C_2, -CO-O-alquilo C_1-C_2,

con arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_1-C_2;

R^c se selecciona de H, arilo, heteroarilo, cicloalquenilo C_3-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclo, alquilo C_1-C_8, heteroalquilo C_1-C_8, alquilen C_1-C_4-cicloalquil C_3-C_6;

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de $C(O)(R^g)$, $C(O)N(R^f)(R^g)$, halógeno, SF_5, OH, =O, -COH, -

COOH, -CO-O-R^a, CN, SMe, SO_2Me, SO_2R^g, alcoxi C_1-C_4, O-haloalquilo C_1-C_4, alquilo C_1-C_4, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_4, $N(R^f)(R^g)$, $N(R^f)SO_2(R^g)$, SO_2NH_2, SO_2NHMe, SO_2NMe_2, $S(O)(NR^f)R^g$, cicloalquilo C_3-C_6, heterociclo, alquilen C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6, arilo y heteroarilo, que se puede unir para formar un anillo

con arilo, heteroarilo, heterociclo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, =NH, =NMe, OH, alquilo C_1-C_2, alcoxi C_1-C_2, -COOH, -COO- alquilo C_1-C_2, SO_2R^a, COR^a, SOR^a, $S(O)(NH)R^a$, $CONHR^a$, que se puede unir para formar un anillo;

R^d representa H o alquilo C_1-C_4

y R^c y R^d se puede unir para formar un heterociclo;

R^e se selecciona de $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^f)(R^g)$, arilo, heteroarilo, haloalquilo C_1-C_2, -CN donde R^f y R^g se pueden unir para formar un anillo,

con arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2 ;

R^f se selecciona de H, arilo, heteroarilo, cicloalquenilo C_3-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclo, alquilo C_1-C_8, heteroalquilo C_1-C_8, alquilen C_1-C_4-cicloalquil C_3-C_6,

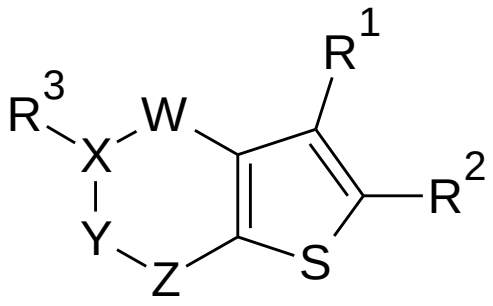
cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, =NH, =NMe, OH, arilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, -COOH, -COO- alquilo C_1-C_2, SO_2R^a, COR^a, SOR^a, $S(O)(NH)R^a$, $CONHR^a$;

R^g se selecciona de H, arilo, heteroarilo, cicloalquenilo C_3-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclo, alquilo C_1-C_8, heteroalquilo C_1-C_8, alquilen C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, =NH, =NMe, OH, arilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, -COOH, -COO- alquilo C_1-C_2, SO_2R^a, COR^a, SOR^a, $S(O)(NH)R^a$, $CONHR^a$

R^f y R^g se puede unir para formar un anillo.

2. Compuestos de fórmula (Ia) y sus sales farmacéuticamente aceptables:



(Ia)

caracterizados porque

X representa CH, N, o C-R^4, donde cuando X es C-R^4, R^3 y R^4 se puede unir para formar un cicloalquilo de 4-6 miembros o anillo heterocíclico,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2,

alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2, arilo y heteroarilo, con arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_2;

cuando X representa N, entonces W, Y y Z son C o uno de W, Y y Z es un enlace simple, los otros dos son C;

cuando X representa CH o C-R^4, entonces W, Y y Z son C, o uno de W, Y o Z es un enlace simple, O, S, S(O), $S(O)_2$ o N, los otros dos son C;

cuando W, Y, o Z son C, cada C se puede sustituir con 1 o 2 grupos que se seleccionan de modo independiente de H, halógeno, SF_5, =O, =NOH, -OH, -CN, -C(O)Me, -C(O)OH, $-C(O)NH_2$, NH-C(O)O-alquilo C_1-C_4, $-NO_2$, NH_2, NHMe, NMe_2, SH, SMe, SOMe, SO_2Me, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, alcoxi C_1-C_4, heterociclo, heteroalquilo C_1-C_4, que se puede unir para formar un cicloalquilo de 3-6 miembros o anillo heterocíclico de 4-6 miembros,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2, que se puede unir para formar un cicloalquilo de 3-6 miembros o anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

donde

cuando W, Y o Z es N, este N se puede sustituir de modo independiente con H, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, heterociclo, -C(O)Me, $-C(O)NH_2$, -C(O)OH, -S(O)Me, $-S(O)_2Me$, $-S(O)_2NH_2$, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, O-

haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2;

y W, X, Y y Z se puede unir directamente o a través de sustituyentes para formar un anillo;

R^1 se selecciona de $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^6)(R^7)$, $-S(O)_2N(R^8)(R^9)$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$ y $-S(O)(=NR^{11})R^{10}$;

R^2 representa $-N(R^{12})C(O)R^{13}$;

R^3 se selecciona de H, -OH, alquilo C_1-C_8, $-NR^dR^c$, $-NH-R^{14}-NH-R^a$, $-NMe-R^{14}-NH-R^a$, $-NH-R^{14}-NMe-R^a$, $-CO-NR^dR^c$, $-NH-COO-R^c$, $-NH-CO-R^c$, -COOH, -COO-alquilo C_1-C_8, -CO-alquilo C_1-C_8, -alquilen C_1-C_8-COO-alquilo C_1-C_8, -alquilen C_1-C_8-NR^a -COO-alquilo C_1-C_8, -alquilen C_1-C_8-NR^dR^c, -alquilen C_1-C_8-$NH-R^{14}-NH-R^a$, heteroarilo, -CN, -CH=N-OH, $-CF_3$, alquilamino, amino, -NH-SO-alquilo C_1-C_8, $-NH-SO_2$-alquilo C_1-C_8, heteroalquilo-amino, arilo, heterociclo, cicloalquilo C_3-C_6, -NHS(O)(=NH)Me, $-SO_2$-alquilo C_1-C_8, $-NH-C(CH_3)=N-CN$, -NH-CH=N-CN, -NH-S(=O)(=N)-alquilo C_1-C_2,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, =O, -COOH, -COH, -CN, SMe, $-NR^dR^c$, $-OR^c$, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, alquilen C_1-C_2-O-alquilo C_1-C_2, alquilen C_1-C_2-cicloalquilo C_3-C_4, heterociclo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_6-amino, heterociclo-amino, arilo-amino, heteroarilo-amino, $-CONR^dR^c$, $-NHCO-R^a$, -NHCOO-alquilo C_1-C_4, -CO-alquilo C_1-C_2, $-COO-R^a$, que se puede unir para formar un anillo,

con arilo, heteroarilo, heterociclo y cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados de halógeno, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -O-CO-alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_2 y heterociclo C_2-C_4;

R^4 se selecciona de halógeno, OH, CN, NO_2, NH_2, NHMe, NMe_2, SH, SMe, SOMe, SO_2Me, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, alcoxi C_1-C_3, heteroalquilo C_1-C_3, heterociclo,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2,
haloalquilo C_1-C_2 NH_2, NHMe, NMe_2, que se puede unir para formar un anillo;

R^5 se selecciona de alquilo C_1-C_8, heteroalquilo C_2-C_8, alquenilo C_2-C_8, heteroalquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, heteroalquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclo, cicloalquenilo C_4-C_8, arilo, heteroarilo,
-alquilen C_1-C_2–cicloalquilo C_3-C_6, -alquilen C_1-C_2–heterociclo, -alquilen C_1-C_2–arilo, -alquilen C_1-C_2–heteroarilo,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, -O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2 que se puede unir para formar un anillo;

R^6, R^8 y R^{12} se seleccionan de modo independiente de H y alquilo C_1-C_3,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógeno;

R^7, R^9 y R^{11} se seleccionan de modo independiente de H, alquilo C_1-C_8, heteroalquilo C_2-C_8, alquenilo C_2-C_8, heteroalquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, heteroalquinilo C_2-

C_8, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclo, cicloalquenilo C_4-C_8, heterocicloalquenilo C_3-C_8, arilo, heteroarilo, -alquilen C_1-C_2-cicloalquilo C_3-C_6, -alquilen C_1-C_2- heterociclo, -alquilen C_1-C_2-arilo, -alquilen C_1-C_2-heteroarilo, -N-alquilo C_1-C_7, -N-cicloalquilo C_3-C_8, -N-heterociclo, -N-heteroarilo, alcoxi C_1-C_7, -O-cicloalquilo C_3-C_8, -O-heterociclo, -O-heteroarilo,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, -O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2, que se puede unir para formar un anillo;

R^{10} se selecciona de H, alquilo C_1-C_8, heteroalquilo C_2-C_8, alquenilo C_2-C_8, heteroalquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, heteroalquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclo, cicloalquenilo C_4-C_8, heterocicloalquenilo C_3-C_8, arilo, heteroarilo, -alquilen C_1-C_3-cicloalquilo C_3-C_6, -alquilen C_1-C_3-heterociclo, -alquilen C_1-C_3-arilo, -alquilen C_1-C_3-heteroarilo, -N-alquilo C_1-C_8,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, -O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2, NHMe, NMe_2, que se puede unir para formar un anillo;

R^{13} se selecciona de alquilo C_1-C_7, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, -alquilen C_1-C_2-cicloalquilo C_3-C_6, heterociclo C3-C5,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, NH_2,

NHMe, NMe_2, que se puede unir para formar un cicloalquilo o anillo heterocíclico;

R^6 y R^7 se puede unir entre sí para formar un anillo;

R^8 y R^9 se puede unir entre sí para formar un anillo;

R^{12} y R^{13} se puede unir entre sí para formar un anillo;

R^{14} es C=O, C=S, C=N-OH, $C=NR^b$, $C=CH-NO_2$, SO_2, y cicloalquenilo C_3-C_6 que se puede sustituir con 1 o 2 =O;

R^a se selecciona de H, alquilo C_1-C_8, heteroalquilo, alcoxi C_1-C_8, heterociclo, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo y arilo,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, OH, SMe, alcoxi C_1-C_2, -O-haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, cicloalquilo C_3-C_6, heteroalquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, arilo, heteroarilo, NH_2, NHMe, NMe_2 que se puede unir para formar un anillo;

R^b se selecciona de CN, arilo, heteroarilo, $-NO_2$, -O-alquilo C_1-C_2, -CO-O-alquilo C_1-C_2,

con arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_1-C_2;

R^c se selecciona de H, arilo, heteroarilo, cicloalquenilo C_3-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclo, alquilo C_1-C_8, heteroalquilo C_1-C_8, alquilen C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6;

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de $C(O)(R^g)$, $C(O)N(R^f)(R^g)$, halógeno, SF_5, OH, =O, -COH, -COOH, $-CO-O-R^a$, CN, SMe, SO_2Me, SO_2R^g, alcoxi C_1-C_4, O-Haloalquilo C_1-C_4, alquilo C_1-C_4, heteroalquilo C_1-C_2, Haloalquilo C_1-C_4, $N(R^f)(R^g)$, $N(R^f)SO_2(R^g)$, SO_2NH_2, SO_2NHMe, SO_2NMe_2, $S(O)(NR^f)R^g$, cicloalquilo C_3-C_6,

heterociclo, alquilen C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6, arilo y heteroarilo, que se puede unir para formar un anillo

con arilo, heteroarilo, heterociclo y cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, =NH, =NMe, OH, alquilo C_1-C_2, alcoxi C_1-C_2, -COOH, -COO- alquilo C_1-C_2, SO_2R^a, COR^a, SOR^a, $S(O)(NH)R^a$, $CONHR^a$, que se puede unir para formar un anillo;

R^d representa H o alquilo C_1-C_4

y R^c y R^d se puede unir para formar un heterociclo;

R^e se selecciona de $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^f)(R^g)$, arilo, heteroarilo, haloalquilo C_1-C_2, -CN donde R^f y R^g se puede unir para formar un anillo,

con arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de haloalquilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2 ;

R^f se selecciona de H, arilo, heteroarilo, cicloalquenilo C_3-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclo, alquilo C_1-C_8, heteroalquilo C_1-C_8, alquilen C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, =NH, =NMe, OH, arilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, -COOH, -COO- alquilo C_1-C_2, SO_2R^a, COR^a, SOR^a, $S(O)(NH)R^a$, $CONHR^a$;

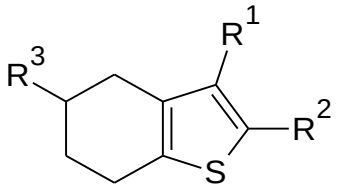
R^g se selecciona de H, arilo, heteroarilo, cicloalquenilo C_3-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclo, alquilo C_1-C_8, heteroalquilo C_1-C_8, alquilen C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, =O, =NH, =NMe, OH, arilo, heteroarilo, alquilo

C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2, alcoxi C_1-C_2, O-haloalquilo C_1-C_2, -COOH, -COO- alquilo C_1-C_2, SO_2R^a, COR^a, SOR^a, $S(O)(NH)R^a$, $CONHR^a$

R^f y R^g se pueden unir para formar un anillo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque es un compuesto de fórmula (II):

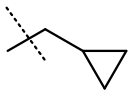


(II)

donde R^1, R^2 y R^3 son como se definen en la reivindicación 1.

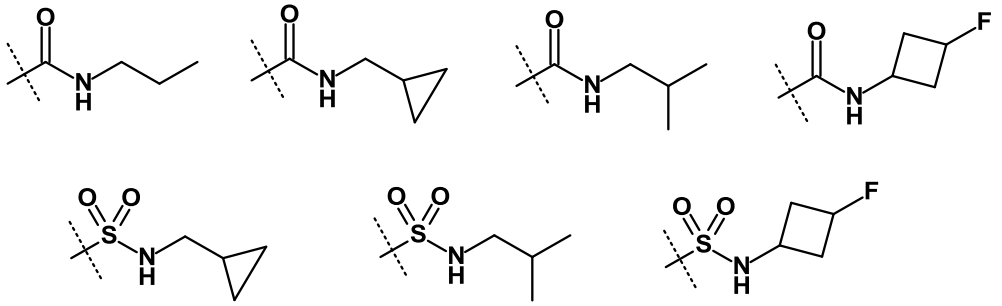
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque R^1 se selecciona de $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$ y $-S(O)(=NR^{11})R^{10}$, R^{10} es nBu y R^{11} es H.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque R^1 es $-C(O)OR^5$, y R^5 es



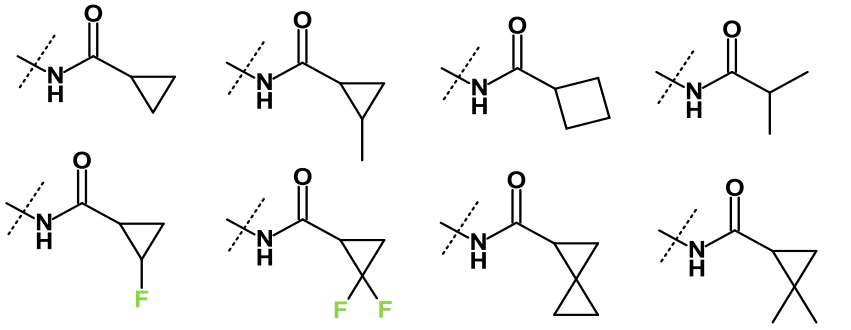
.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque R^1 es



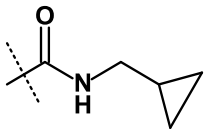
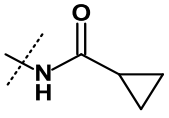
.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque R^2 es



.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 6 o 7 o una sal farmacéuticamente aceptable,

caracterizado porque R^1 es  , y R^2 es 

.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque X es C o N; Z es C, N, O o S; Y es C o S.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R^1 se selecciona de N-metilaminocarbonilo, (ciclopropilmetil)aminocarbonilo, ciclopropilcarbonilamino, ciclopropilcarbamoílo, propil-sulfamoílo, isobutil-sulfamoílo, [(2-hidroxi-2-metil)propil]sulfamoílo, 2-hidroxipropilsulfamoílo, 3-pirrolidin-1-ilsulfonilo, (3-fluorociclobutil)-sulfamoílo, butilsulfonilo, butilsulfinilo, ciclopropilmetilsulfamoílo, butilsulfonimidoílo, 3-fluoropirrolidin-1-carbonilo, 3-fluoroazetidin-1-carbonilo, piperidin-1-carbonilo, ciclopropilmetoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isobutil-aminocarbonilo, 5-azaspiro[2,4]heptano-5-carbonilo, (3,3-difluorociclobutil)carbamoílo, (3-fluorociclobutil)carbamoílo, (2-fluoro-2-metil-propil)carbamoílo, isobutilcarbamoílo, 3-metilpirrolidin-1-carbonilo, propilcarbamoílo.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque R^2 se selecciona de ciclopropanocarbonilamino, 2-metilpropanoilamino, ciclobutanocarbonilamino, (2-metilciclopropanocarbonil)amino.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque X, Y, W es C y Z es N donde N está sustituido con un grupo seleccionado de metilsulfonilo, acetil etilcarbamoílo, ciano.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque X, Y, W, Z es C y donde Z está sustituido con un grupo seleccionado de OH, metilo, etilcarbamoílo, ciano, oxo, ter-butoxicarbonilamino, 1H-pirazol-3-ilo,

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque X, Y, W, Z es C y donde W está sustituido con un grupo metilo y R^3 es H o un grupo metilo.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque X es C o N y R^3 se selecciona de H, OH, metilo, amino, metilsulfonilo, acetilo, 2-metoxiacetilo, 2-fenilacetilo, 2-(ter-butoxicarbonilamino)etilo, 2-feniletilo, pirimidin-2-ilamino, metansufonamido, (4-metoxifenil)carbamotioilamino, (4-Metoxifenil)carbamoilamino, etilcarbamoílo, [*N*'-Ciano-*N*-(p-tolil)carbamimidoil]amino, [*N*'-Ciano-*N*-etil-carbamimidoil]amino, (1-oxoisoindolin-5-il)carbamoílo, (3-sulfamoilfenil)carbamoílo, (3-metilsulfonilfenil)carbamoílo, 3-isoxazol-5-ilanilino, (2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il)amino, etilcarbonilo, carboxi, (1-oxoisoindolin-5-il)aminocarbonilo, [(5-

oxopirrolidin-3-il)fenil]aminocarbonilo, [3-(3-metil-5-oxo-4H-pirazol-1-il)fenil]carbonilamino, (1H-indazol-4-il)carbonilamino, 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ilo, indan-2-ilo, [2-(4-metoxifenil)etilaminocarbonilo, quinoxalin-6-ilo, (tiazol-2-il)aminocarbonilo, (1H-tetrazol-5-il)aminocarbonilo, (4-piridil)aminocarbonilo, pirazin-2-ilaminocarbonilo, (3-piridil)aminocarbonilo, 3-hidroxiazetidin-1-carbonilo, 1,1-dioxo-1,4-tiazinane-4-carbonilo, 2-(4-hidroxifenil)etilaminocarbonilo, hidroxiiminometilo, [(4-etil-1,2,4-triazol-3-il)amino]metilo, (4-metilanilino)metilo, 2-Amino-3-piridilo, 5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-ilo, ciano, trifluorometilo, 4-metiloxazol-2-ilo, aminometilo, (p-tolilcarbamoilamino)metilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, pirrolidin-1-carbonilo, 3-piridilcarbamotioilamino, 3-(3-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 5-Amino-4-ciano-imidazol-1-ilo, 3-(2,2-dimetilpropilamino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 4-(2,5-dimetilpirazol-3-il)-1,2,4-triazol-3-il]amino, [(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, N'-Ciano-N-fenil-carbamimidoilamino, 3-(isobutilamino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(1-metilciclopropil)metilamino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 5-Acetamidoimidazol-1-ilo, 3-[(5-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-(4-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-ilo, N'-Ciano-N-(3,4-dimetoxifenil)carbamimidoil]amino, 4-etoxicarbonil-5-(etilamino)imidazol-1-ilo, 3-(2-morfolinoetilamino)-1,2,4-triazol-4-ilo, (5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino, 2-(etilamino)-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino, [N'-ciano-N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamimidoil]amino, 3-(etilamino)-1,2,4-triazol-4-ilo, (N-etil-N'-nitro-carbamimidoil)amino,

3-(3-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(1-oxidopiridin-1-io-3-il)amino, [N'-nitro-N-(p-tolil)carbamimidoil]amino, 2-(3-piridilamino)imidazol-1-ilo, 3-(3-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-(ciclopropilmetilamino, (2,5-dimetilpirazol-3-il)carbamotioilamino, 3-(pirimidin-5-ilamino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 2-(ciclopropilmetilamino)imidazol-1-ilo, [4-(etilamino)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazol-3-il]amino, [1-(4-metilanilino)-2-nitro-vinil]amino, (N'-ciano-N-etil-carbamimidoil)-metil-amino, [2-(4-metilanilino)-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino, 3-(2-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 2-Acetamidoimidazol-1-ilo, 5-(N-ter-butiloxicarbonilamino)-triazol-1-ilo, 5-(3-piridilamino)triazol-1-ilo, etilcarbamotioilamino, 3-[[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, [(E)-N-etil-N'-nitro-carbamimidoil]amino, 2-(etilamino)imidazol-1-ilo, 3-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)amino, [[N'-etoxicarbonil-N-(p-tolil)carbamimidoil]amino], [2-[(2-metil-3-piridil)amino]imidazol-1-ilo, 1-[(etilamino)-2-nitro-vinil]amino, (4-metil-6-oxo-1H-pirimidin-2-il)amino, 5-amino-4-(metilcarbamoil)imidazol-1-ilo, 5-amino-4-carbamoil-imidazol-1-ilo, 2-Anilinoimidazol-1-ilo, etilcarbamoilamino, (4-oxo-1H-piridin-2-il)amino, [6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-piridil]amino, 5-(etilamino)tetrazol-1-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilamino, 4-(1-metilpirazol-4-il)-1,2,4-triazol-3-il]amino, 4-(etiloxi-carbonil)imidazol-1-ilo, [4-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazol-3-il]amino, 1H-imidazol-2-ilamino, N'-metoxi-N-(p-tolil)carbamimidoil]amino, [4-(4-metilanilino)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazol-3-il]amino, [1-(3-piridil)imidazol-2-il]amino, 5-aminotriazol-1-ilo, (2-metoxifenil)carbamoilamino, 4-piridin-carbonilamino,

benzilamino, 1H-Benzimidazol-2-ilamino, [N'-hidroxicarbamimidoil]amino, [N'-(1-metilpirazol-3-il)-N-(p-tolil)carbamimidoil]amino, 3-[(3,5-dimetilpirazin-2-il)amino, 3-(etilamino)-5-(metoximetil)-1,2,4-triazol-4-ilo, [5-(3-piridil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]amino, p-tolil-carbonilamino, quinazolin-2-ilamino, 1,3-Benzoxazol-2-ilamino, 3-(etilamino)-5-(hidroximetil)-1,2,4-triazol-4-ilo, 2-aminoimidazol-1-ilo, 3-amino-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4-ilo, 3-(etilamino)-5-metil-1,2,4-triazol-4-ilo, (2-etil-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il)amino, 1,3,4-oxadiazol-2-ilamino, 5-oxo-1-(p-tolil)-4H-imidazol-2-il]amino, [2-[etil(metil)amino]-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino, (metilsulfonimidoil)amino, [N-Ciano-C-metil-carbonimidoil]amino, tetrazol-1-ilo, metansulfinamido, morfolino, 3-(etilamino)-5-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-4-ilo, (4-oxo-1H-pirimidin-2-il)amino, isopropilsulfamoilamino, *N*'-Ciano-*N*-morfolino-carbamimidoil]amino, acetamido, metansulfonamido, [N'-Ciano-N-metoxi-carbamimidoil]amino, (4-metoxifenil)carbamoilamino, [4-oxo-6-(trifluorometil)-1H-pirimidin-2-il]amino, [4-(trifluorometoxi)fenil]carbamoilamino, 3-(2-metilpropanoilamino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)-metil-amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 5-amino-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazol-1-ilo, 3-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il -[(5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(5-isopropil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2-isopropil-5-metil-pirazol-3-il)amino, 3-[(5-metil-2-tetrahidrofurano-3-il-

pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2-etil-5-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2-ciclopropil-5-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(3-metoxi-1-metil-pirazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(5-etil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino, 3-[(1,4-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, [3-[(5-metoxicarbonil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo], 2-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]imidazol-1-ilo, [3-[(5-carboxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo].

16. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable caracterizados porque W, X, Y, Z es C y Z está opcionalmente sustituido con un grupo metilo.

17. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable, caracterizados porque R^1 se selecciona de (ciclopropilmetil)carbamoílo, (3-fluorociclobutilmetil)carbamoílo, (2-fluorociclopropil)metil-carbamoílo, (2,2-difluorociclopropil)metil-carbamoílo, (2,2-dimetilciclopropil)metilcarbamoílo, (espiro[2,2]pentan-2-il)carbamoílo, (espiro[2,2]pentan-2-il)metil-carbamoílo, (3,3-difluorociclobutil)carbamoílo, (3-fluorociclobutil)carbamoílo, (2-metilciclopropil)metilcarbamoílo, (3,3-difluorociclobutil)metil-carbamoílo, etoxicarbonilo, (3-fluorociclobutil)metil-carbamoílo, (ciclobutil)metil-carbamoílo, (3-metilciclobutil)carbamoílo, (2,2-

difluorociclobutil)metil-carbamoílo, (3-fluorociclobutil)metil-carbamoílo, (2-fluorociclobutil)metil-carbamoílo, (espiro[2,2]pentan-2-il)carbamoílo,

18. Compuestos de acuerdo con la reivindicaciones 1 a 10, o 17 o una sal farmacéuticamente aceptable, caracterizados porque R^2 se selecciona de (ciclopropil)acetilamino, (espiro[2,2]pentan-2-il)carbonilamino, (2-fluorociclopropil)carbonilamino, (2,2-difluorociclopropil)carbonilamino, (2-metilciclopropil)carbonilamino, (3-fluorociclobutil)carbonilamino, (3,3-difluorociclobutil)carbonilamino, (oxetan-3-il)carbonilamino, 3,3-difluoropropanoilamino, (ciclobutil)carbonilamino, 2-(metilpropanoil)amino.

19. Compuestos de acuerdo con la reivindicaciones 1 a 10, 17 o 18 o una sal farmacéuticamente aceptable, caracterizados porque R^3 se selecciona de (1,1-dioxotiolan-3-il)amino-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[3-[metilsulfonimidoil]anilino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(1-acetil-3-metilpirrolidin-3-il)amino]-4H-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-{[1-(6-metilpiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino}-4H-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[-1-pirazin-2-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(4-metil-1-metilsulfonil-pirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)amino]-4H-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[-1-(6-fluoropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[1-pirimidin-2-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 5-amino-4-(2-

metoxietoxicarbonil)imidazol-1-ilo, 5-amino-4-(2-morfolinetoxicarbonil)imidazol-1-ilo, 3-(3-metilsulfanilanilino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-(3-metilsulfonilanilino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-(3-metilsulfinilanilino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[3-(metilsulfonimidoil)anilino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(6-metilsulfinil-2-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(6-metilsulfonil-2-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 8-metoxi-4-oxo-5,10-dihidroimidazo[4,5-c][1,5]benzodiazepin-1-ilo, 8-metoxi-5-metil-4-oxo-10H-imidazo[4,5-c][1,5]benzodiazepin-1-ilo, 5-amino-4-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-carbonil]imidazol-1-ilo, 5-amino-4-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil]imidazol-1-ilo, 5-amino-4-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-carbonil]imidazol-1-ilo, 5-[[4-(dihidroxiamino)-2,5-dimetil-3H-pirazol-3-il]amino]-4-etoxicarbonil-imidazol-1-ilo, 5-[[4-(dihidroxiamino)-2,5-dimetil-3H-pirazol-3-il]amino]-4-etoxicarbonil-imidazol-1-ilo, 3-(2-metil-3-metilsulfinil-anilino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-(2-metil-3-metilsulfonil-anilino)-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2-metil-5-oxazol-2-il-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 1-acetilpirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 1-metilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2-metilciclohexil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(5-oxopirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2-oxo-4-piperidil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(1-acetil-2-metil-pirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2-metil-1-metilsulfonil-pirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, -[3-[[3-(6-metil-3-piridil)ciclobutil]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, , 3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, [[1-benzoil-4,4-difluoro-pirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(1-acetil-4-piperidil)amino]-1,2,4-

triazol-4-ilo, 3-[(1-metoxicarbonilpirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[1-(etilcarbamoil)pirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-{[2-(pirimidin-2-il)-2-azaspiro[4,4]nonan-7-il]amino}-4H-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[2-metil-5-(trifluorometoxi)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[5-[cloro(difluoro)metoxi]-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-{[1-metil-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino}-4H-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(5-metoxi-3-metil-pirazin-2-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, (5-metiltiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino, 3-[(5-ciano-2-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(6-ciano-2-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(1-metil-2-oxo-4-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(6-cloro-2-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(3-metilpiridazin-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(5-cloro-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(3-metilisotiazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(3-metilisoxazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(5-etoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, (5-amino-4-etoxicarbonil-imidazol-1-il), 3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[5-(difluorometil)-2-(trideuteriometil)pirazol-3-il]amino, 3-[(5-Ciano-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[5-(difluorometil)-2-

(trideuteriometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(6-fluoro-2-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[5-(ciclopropoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2-metoxi-4-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(6-cloro-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(2-cloro-4-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, 3-[(6-metoxi-2-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo, tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino, 3-[(3-metiltriazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-ilo.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque el compuesto es seleccionado entre:

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-metil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]tiopiran-3-carboxamida;

6-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-metil-3,4-dihidro-2*H*-tieno[2,3-*b*]piran-5-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-*c*]piridin-3-carboxamida; clorhidrato;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-5-metilsulfonil-6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-3-carboxamida;

5-Acetil-2-(ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-7-metilsulfonil-5,6-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*b*]piridin-3-carboxamida;

7-Acetil-2-(ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-5,6-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*b*]piridin-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-5-(2-metoxiacetil)-6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-5-(2-fenilacetil)-6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-3-carboxamida;

N-[2-[2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-5-il]etil]carbamato de *ter*-butilo;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-5-(2-feniletil)-6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-3-carboxamida;

2-[2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-5-il]acetato de metilo;

(4*R*)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofeno-3-carboxamida;

(4*S*)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofeno-3-carboxamida;

N-[3-(Ciclopropilmetilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

N-[3-(Propilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

N-[3-(Isobutilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

N-[3-[(2-Hidroxi-2-metil-propil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

N-[3-(2-Hidroxipropilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

N-(3-Pirrolidin-1-ilsulfonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il)ciclopropanocarboxamida;

N-[3-[(3-Fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

N-(3-Butilsulfonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il)ciclopropanocarboxamida;

N-[3-(Isobutilsulfamoil)-5-(pirimidin-2-ilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

N-[3-(Isobutilsulfamoil)-5-(metansulfonamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

N-[5-[(4-Metoxifenil)carbamotioilamino]-3-(propilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

N-[5-[(4-Metoxifenil)carbamoilamino]-3-(propilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-etil-3-(isobutilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-7-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-*N*-etil-3-(isobutilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxamida;

N-(3-Butilsulfinil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il)ciclopropanocarboxamida;

N-[5-[[*N*'-Ciano-*N*-(p-tolil)carbamimidoil]amino]-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

N-[5-[[*N*'-Ciano-*N*-etil-carbamimidoil]amino]-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-*N*-(1-oxoisoindolin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-*N*-(3-sulfamoilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-N-(3-metilsulfonilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-*N*-(3-isoxazol-5-ilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxamida;

N-[3-(Ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

N-[3-(Ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[[2-(etilamino)-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

N-[3-(Butilsulfonimidoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxilato de etilo;

ácido 2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-5-carboxílico;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-(1-oxoisoindolin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-[3-(5-oxopirrolidin-3-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-[3-(3-metil-5-oxo-4H-pirazol-1-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida;

ácido 2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-(1H-indazol-4-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida;2,2,2-trifluoroacético;

ácido 2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-(1H-indazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida;2,2,2-trifluoroacético;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-indan-2-il-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-[2-(4-metoxifenil)etil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-quinoxalin-6-il-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-tiazol-2-il-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-(1H-tetrazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-(4-piridil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-pirazin-2-il-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-(3-piridil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(3-hidroxiazetidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N5-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,5-dicarboxamida;

2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(hidroxiiminometil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[(4-etil-1,2,4-triazol-3-il)amino]metil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-hidroxi-5-[(4-metilanilino)metil]-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-2'-oxo-3'-(p-tolil)spiro[6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-5,5'-oxazolidino]-3-carboxamida;

5-(2-Amino-3-piridil)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

5-Ciano-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

7-Ciano-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5R)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(4-metiloxazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

5-(Aminometil)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-hidroxi-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-hidroxi-5-[(p-tolilcarbamoilamino)metil]-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(pirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxamida;

N-[3-[(3R)-3-Fluoropirrolidin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

N-[3-(3-Fluoroazetidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

N-[3-(Piperidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-7-hidroxi-N-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5,5-dimetil-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-metil-7-oxo-5,6-dihidro-4H-benzotiofeno-3-carboxamida;

2'-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)spiro[1,3-dioxolano-2,5'-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno]-3'-carboxamida;

N-(Ciclopropilmetil)-2-(2-metilpropanoilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclobutanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

ácido 2-(Ciclopropanocarbonilamino)-4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxílico;

N-(ciclopropilmetil)-2-[(2-metilciclopropanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida – Diastereómero 1;

N-(ciclopropilmetil)-2-[(2-metilciclopropanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida – Diastereómero 2;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-2',5'-dioxo-espiro[6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-5,4'-imidazolidine]-3-carboxamida;

2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-(3-piridilcarbamotioilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de ciclopropilmetilo;

Ciclopropilmetil 2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-(3-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de ciclopropilmetilo;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

N-[2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-7-il]carbamato de *ter*-butilo;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N3-(ciclopropilmetil)-N7-etil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3,7-dicarboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(1H-pirazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-7-(1H-pirazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

N-Metil-2-[(2-metilciclopropanocarbonil)amino]-4,5,6,7-

tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(ciclopropanocarbonilamino)-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo;

(5S)-5-(5-Amino-4-ciano-imidazol-1-il)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(2,2-dimetilpropilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[4-(2,5-dimetilpirazol-3-il)-1,2,4-triazol-3-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-isobutil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

5-Amino-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

5-[[N'-Ciano-N-fenil-carbamimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(isobutilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(1-metilciclopropil)metilamino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-(5-Acetamidoimidazol-1-il)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(4-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

5-[[N'-Ciano-N-(3,4-dimetoxifenil)carbamimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

5-amino-1-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]imidazol-4-carboxilato de etilo;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(2-morfolinoetilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[2-(etilamino)-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

5-[[N'-ciano-N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(etilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(N-etil-N'-nitro-carbamimidoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(3-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(1-oxidopiridin-1-io-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[N'-nitro-N-(p-tolil)carbamimidoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[2-(3-piridilamino)imidazol-1-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

N-[(5S)-3-(5-azaspiro[2,4]heptano-5-carbonil)-5-[3-(3-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

N-[(5R)-3-(5-Azaspiro[2,4]heptano-5-carbonil)-5-[3-(3-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(ciclopropilmetilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)carbamotioilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(pirimidin-5-ilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[2-(ciclopropilmetilamino)imidazol-1-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[4-(etilamino)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazol-3-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[1-(4-metilanilino)-2-nitro-vinil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[(N'-ciano-N-etil-carbamimidoil)-metil-amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[2-(4-metilanilino)-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(2-piridilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-(2-Acetamidoimidazol-1-il)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

N-[3-[2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]triazol-4-il]carbamato de *ter*-Butilo ;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[5-(3-piridilamino)triazol-1-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(etilcarbamotioilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

5-[[N'-Ciano-N-etil-carbamimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[(E)-N-etil-N'-nitro-carbamimidoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5R)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[(E)-N-etil-N'-nitro-carbamimidoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[2-(etilamino)imidazol-1-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

N-[[[2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]amino]-(4-metilanilino)metilene]carbamato de etilo ;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[2-[(2-metil-3-piridil)amino]imidazol-1-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[1-(etilamino)-2-nitro-vinil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(4-metil-6-oxo-1H-pirimidin-2-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

5-amino-1-[(5S)-2-ciclopropanoamido-3-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-5-il]-N-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;

5-amino-1-[(5S)-2-ciclopropanoamido-3-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-5-il]-1H-imidazol-4-carboxamida;

5-(2-Anilinoimidazol-1-il)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[[N'-ciano-N-etil-carbamimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(etilcarbamoilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(4-oxo-1H-piridin-2-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-piridil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[5-(etilamino)tetrazol-1-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(1H-1,2,4-triazol-3-ilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5R)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[4-(1-metilpirazol-4-il)-1,2,4-triazol-3-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

1-[(5S)-2-ciclopropanoamido-3-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-5-il]-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[4-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazol-3-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(1H-imidazol-2-ilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

N-[3-(isopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[N'-metoxi-N-(p-tolil)carbamimidoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[4-(4-metilanilino)-1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazol-3-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[1-(3-piridil)imidazol-2-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

5-(5-Aminotriazol-1-il)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2-metoxifenil)carbamoilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

N-[2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]piridin-4-carboxamida;

5-(Bencilamino)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

5-(1H-Benzimidazol-2-ilamino)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[N'-hidroxicarbamimidoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[N'-(1-metilpirazol-3-il)-N-(p-tolil)carbamimidoil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida; ácido fórmico;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3,5-dimetilpirazin-2-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(etilamino)-5-(metoximetil)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[5-(3-piridil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

N-[2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]carbamato de p-Tolilo;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(quinazolin-2-ilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

5-(1,3-Benzoxazol-2-ilamino)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(etilamino)-5-(hidroximetil)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(3,3-difluorociclobutil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-(2-Aminoimidazol-1-il)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

5-(3-Amino-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4-il)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(etilamino)-5-metil-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5R)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2-etil-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(2-etil-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(pirimidin-2-ilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[5-oxo-1-(p-tolil)-4H-imidazol-2-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[2-[etil(metil)amino]-3,4-dioxo-ciclobuten-1-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(metilsulfonimidoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

5-[[N-Ciano-C-metil-carbonimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(tetrazol-1-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(metansulfinamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(2-fluoro-2-metil-propil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-morfolino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(etilamino)-5-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(4-oxo-1H-pirimidin-2-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(isopropilsulfamoilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

5-[[*N*'-Ciano-*N*-morfolino-carbamimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-*N*-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

5-Acetamido-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(metansulfonamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

5-[[N'-Ciano-N-metoxi-carbamimidoil]amino]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-isobutil-5-[(4-metoxifenil)carbamoilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[[4-oxo-6-(trifluorometil)-1H-pirimidin-2-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

N-[5-(Metansulfonamido)-3-(3-metilpirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-propil-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]carbamoilamino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(2-metilpropanoilamino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)-metil-amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

(5S)-5-[5-amino-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazol-1-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(1,3-dimetilpirazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-isopropil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-isopropil-5-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-metil-2-tetrahidrofurano-3-il-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-etil-5-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-ciclopropil-5-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3-metoxi-1-metil-pirazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-etil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(1,4-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

5-[[4-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]-1,2,4-triazol-3-il]amino]-1-metil-pirazol–3-carboxilato de metilo;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[2-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]imidazol-1-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

Ácido 5-[[4-[(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]-1,2,4-triazol-3-il]amino]-1-metil-pirazol–3-carboxílico;

sus enantiómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque el compuesto se selecciona entre:

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3S*)-1,1-dioxotiolan-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [*o R];

(5S)-2-ciclopropanoamido-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-({3-[imino(metil)oxo-lambda6-sulfanil]-2-metilfenil}amino)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[2-metil-3-[(S)-metilsulfonimidoil]anilino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[2-metil-3-[(R)-metilsulfonimidoil]anilino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-{3-[(1-acetil-3-metilpirrolidin-3-il)amino]-4H-1,2,4-triazol-4-il}-2-ciclopropanoamido-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[(3S*)-1-acetil-3-metil-pirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o R];

(5S)-2-ciclopropanoamido-N-(ciclopropilmetil)-5-(3-{[(3S)-1-(6-metilpiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino}-4H-1,2,4-triazol-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3S)-1-pirazin-2-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(4-metil-1-metilsulfonil-pirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-ciclopropanoamido-N-(ciclopropilmetil)-5-{3-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)amino]-4H-1,2,4-triazol-4-il}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3S)-1-(6-fluoropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida; [Ex 246]

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3S)-1-pirimidin-2-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

5-amino-1-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-5-il]imidazol-4-carboxilato de 2-metoxietilo;

5-amino-1-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-5-il]imidazol-4-carboxilato de 2-morfolin-4-iletilo;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(3-metilsulfanilanilino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(3-metilsulfonilanilino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(3-metilsulfinilanilino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[3-(metilsulfonimidoil)anilino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[3-[(S)-metilsulfonimidoil]anilino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[3-[(R)-metilsulfonimidoil]anilino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(6-metilsulfinil-2-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(6-metilsulfonil-2-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S*)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(8-metoxi-4-oxo-5,10-dihidroimidazo[4,5-c][1,5]benzodiazepin-1-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-(8-metoxi-5-metil-4-oxo-10H-imidazo[4,5-c][1,5]benzodiazepin-1-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[5-amino-4-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-carbonil]imidazol-1-il]-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R*,2R*)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o 1S,2S];

(5S)-5-[5-amino-4-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil]imidazol-1-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

(5S)-5-[5-amino-4-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-carbonil]imidazol-1-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

1-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenz otiofen-5-il]-5-[(2,5-dimetil-4-nitro-pirazol-3-il)amino]imidazol-4-carboxilato de etilo;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(2-metil-3-metilsulfinil-anilino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-(2-metil-3-metilsulfonil-anilino)-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-metil-5-oxazol-2-il-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[(3S)-1-acetilpirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3S)-1-metilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida ;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3R)-1-metilsulfonilpirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-metilciclohexil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-oxopirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[(3R*)-5-oxopirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (*o S);

5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-oxo-4-piperidil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[(1-acetil-2-metil-pirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-metil-1-metilsulfonil-pirrolidin-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[3-(6-metil-3-piridil)ciclobutil]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[3-(6-metil-3-piridil)ciclobutil]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamidamide;

(5S)-2-[[(1R*)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [*o S];

(5S)-2-[[(1R*)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (* o S);

(5S)-2-[[(1R*)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o S]

(5S)-2-[[(1S*)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o R];

(5S)-2-[(2,2-difluorociclopropanocarbonil)amino]-N-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-[[(1S*)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o R];

(5S)-5-[3-[[(3S*)-1-benzoil-4,4-difluoro-pirrolidin-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o R];

(5S)-5-[3-[(1-acetil-4-piperidil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida ;

(3S)-3-[[4-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-

5-il]-1,2,4-triazol-3-il]amino]pirrolidin-1-carboxilato de metilo;

(3S)-3-[[4-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]-1,2,4-triazol-3-il]amino]-N-etil-pirrolidin-1-carboxamida;

(5S)-2-ciclopropanoamido-N-(ciclopropilmetil)-5-(3-{[2-(pirimidin-2-il)-2-azaspiro[4,4]nonan-7-il]amino}-4H-1,2,4-triazol-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometoxi)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-[cloro(difluoro)metoxi]-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometoxi)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-[cloro(difluoro)metoxi]-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-ciclopropanoamido-N-(ciclopropilmetil)-5-(3-{[1-metil-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirazol-5-il]amino}-4H-1,2,4-triazol-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-metoxi-3-metil-pirazin-2-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[(5-metiltiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[(5-ciano-2-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[(6-ciano-2-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(1-metil-2-oxo-4-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[(6-cloro-2-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3-metilpiridazin-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[(5-cloro-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2R)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3-metilisotiazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3-metilisoxazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-etoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2R*)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o S];

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

5-amino-1-[(5S*)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]imidazol-4-carboxilato de etilo (* o R);

N-[(5S*)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida (* o R);

N-[(5S*)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[(2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida (* o R);

(1R,2S)-N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2-fluoro-ciclopropanocarboxamida;

(1R,2S)-N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2-fluoro-ciclopropanocarboxamida;

(1S*)-N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2,2-difluoro-ciclopropanocarboxamida [* o R] ;

(1S*)-N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]-2,2-difluoro-ciclopropanocarboxamida [* o R];

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[trans-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

(1R,2S)-N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2-fluorociclopropano-1-carboxamida;

(1R,2S)-N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2-fluorociclopropano-1-carboxamida;

(1R*)-N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[trans-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida (* o S);

(1R*)-N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[trans-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida (* o S);

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3-metil-1,2-tiazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[cis-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[trans-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida

N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[3-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

(1R,2S)-N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2-fluorociclopropano-1-carboxamida;

(1R,2S)-N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2-fluorociclopropano-1-carboxamida;

(1R,2S)-N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-

4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2-fluorociclopropano-1-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

(1R,2S)-N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[trans-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2-fluorociclopropano-1-carboxamida;

(1R,2S)-N-[(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3-[trans-(3-fluorociclobutil)sulfamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2-fluorociclopropano-1-carboxamida;

(1R*)-N-[(5S)-3-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-5-[3-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida (* o S)

N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilsulfamoil)-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]ciclopropanocarboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[(2,2-difluorociclopropanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R*)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (* o S);

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[cis-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1RS,2RS)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1RS,2RS)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-

(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

N-[(5S)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il]oxetane-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(3,3-difluoropropanoilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclobutanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(2-metilpropanoilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1RS,2RS)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[(2,2-difluorociclopropanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R*)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (* o S);

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1RS,2SR)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida ;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[(2-metilciclopropanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida ;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R*,2R*)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (* o S)

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R*,2S*)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (*1R,2S o 1S,2R);

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R*)-2,2-dimetilciclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (* o S);

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-

4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-N-[(2R*)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (* o S);

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[cis-(3-fluorociclobutil)metil]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-N-[[(1R,2R)-2-

fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(espiro[2,2]pentan-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(2R)-espiro[2,2]pentan-2-il]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(2S)-espiro[2,2]pentan-2-il]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(3,3-difluorociclobutil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(cis-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-N-[[(1RS,2RS)-2-metilciclopropil]metil]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (cis);

(5S)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-N-[[(1RS,2SR)-2-metilciclopropil]metil]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida (trans);

5S)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[(2R)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

5S)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-N-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil]-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil]-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-

(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(trans-3-fluorociclobutil)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-(trideuteriometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(Difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(Difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(3,3-Difluorociclobutil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[(3,3-Difluorociclobutil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[(2,2-Difluorociclopropil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[[(1S)-2,2-Difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(Difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-N-spiro[2,2]pentan-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(Difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(Difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-N-[(2S)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-N-[(2R)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(Ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato de etilo;

(5S)-5-[3-[(5-Ciano-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-

(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;
(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(Difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-2-[[(2S)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(4RS,5RS)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4-metil-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(4R*,5R*)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4-metil-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[6-(difluorometil)-3-piridil]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(6-fluoro-2-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(ciclopropoxi)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2S)-2-

fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(6-metoxi-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-metoxi-4-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[(6-cloro-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[(2-cloro-4-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(6-metoxi-2-metil-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2-fluoro-3-piridil)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(3-metiltriazol-4-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(3,3-difluorociclobutil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[cis-(3-fluorociclobutil)metil]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(espiro[2,2]pentan-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclobutilmetil)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(cis-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(3-metilciclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(3,3-difluorociclobutil)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[(2,2-difluorociclobutil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-

4-il]-N-spiro[2,2]pentan-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[(2-metilciclopropil)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1RS,2RS)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2R*)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (* o S);

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[(2-fluorociclobutil)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-[[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-N-[(2R*)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o S];

(5S)-N-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-5-[3-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-5-[3-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-metoxi-2-metilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1S,2S)-2-metilciclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[(2R)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[(2S)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[[(1R*)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida [* o S];

(5S)-N-(ciclobutilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida ;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[cis-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-(trans-3-

fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[cis-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-

fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[(2R)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[(2S)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-[trans-(3-fluorociclobutil)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-[[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metil]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[trans-(3-fluorociclobutanocarbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1S,2S)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-[(3,3-difluorociclobutanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometoxi)-2-metilpirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-[(2,2-difluorociclopropanocarbonil)amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-(trans-3-fluorociclobutil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-ciclopropanoamido-5-(3-{[3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]amino}-4H-1,2,4-triazol-4-il)-N-{spiro[2,2]pentan-1-il}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[(2S)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[(2R)-espiro[2,2]pentan-2-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[(3-fluorociclobutil)metil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-[[(1R*)-2,2-difluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-N-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropil]metil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (* o S);

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-(espiro[2,2]pentano-2-carbonilamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2S*)-espiro[2,2]pentano-

2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (* o R);

(3R*)-6-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-3-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-3,4-dihidro-2H-tieno[2,3-b]piran-5-carboxamida (* o S).

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque el compuesto se selecciona entre:

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

5-amino-1-[(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-3-(ciclopropilmetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-5-il]imidazol-4-carboxilato de etilo;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-isopropil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-etil-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-2-(Ciclopropanocarbonilamino)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[[5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-etoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(1R,2S)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

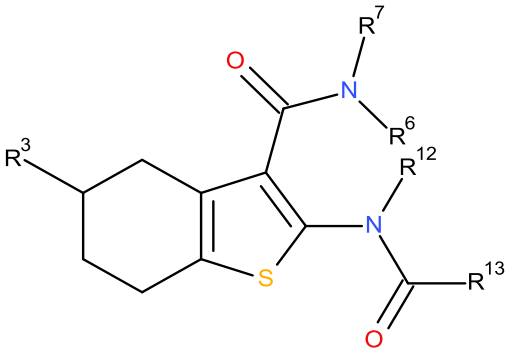
(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[[(1R,2R)-2-fluorociclopropanocarbonil]amino]-5-[3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]amino]-1,2,4-triazol-4-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida;

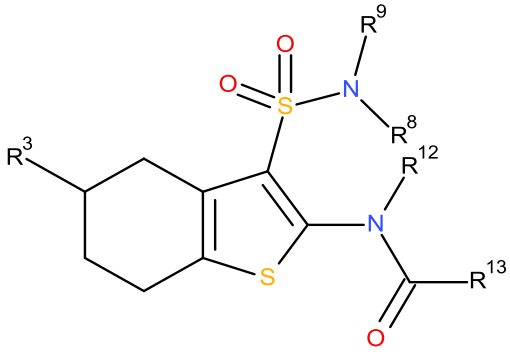
(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2R*)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (* o S);

(5S)-N-(ciclopropilmetil)-5-[3-[(5-metoxi-2-metil-pirazol-3-il)amino]-1,2,4-triazol-4-il]-2-[[(2R*)-espiro[2,2]pentano-2-carbonil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (* o S).

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el compuesto se caracteriza por la fórmula (III) o (IV)



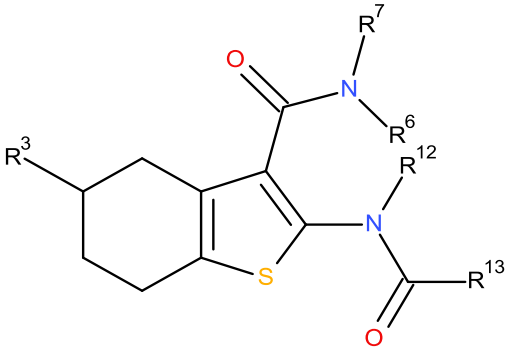
(III)



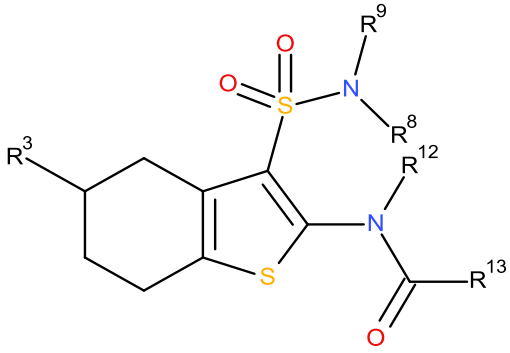
(IV)

donde R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{12} y R^{13} son como se definen en la fórmula (I) o (Ia).

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el compuesto se caracteriza por la fórmula (V) o (VI)



(V)

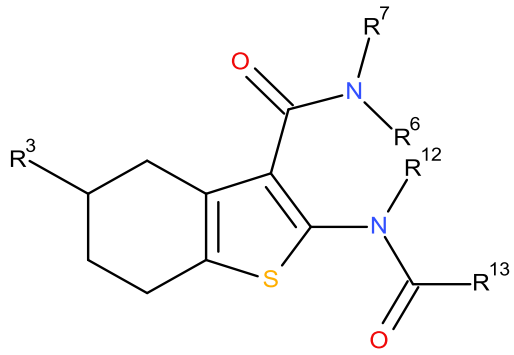


(VI)

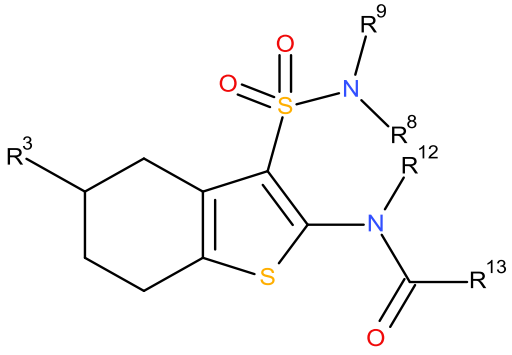
donde R^a, R^c, R^d, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{12}, R^{13} y R^{14} son como se definen en la fórmula (I);

R^3 es NR^cR^d, $NH\text{-}R^{14}\text{-}NH\text{-}R^a$, heteroarilo opcionalmente sustituido como se define en la fórmula (I) o (Ia).

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el compuesto se caracteriza por la fórmula (VII) o (VIII)



(VII)

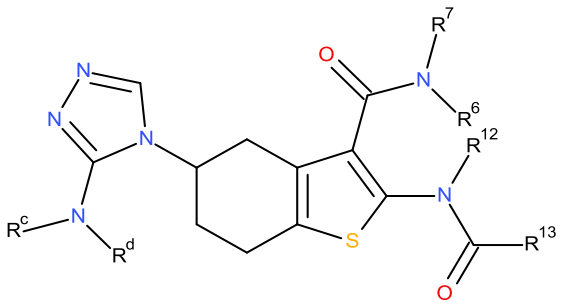


(VIII)

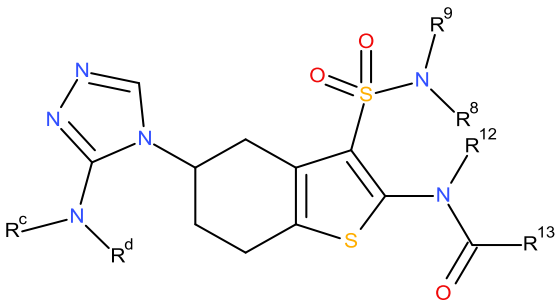
donde R^6, R^7, R^8, R^9, R^{12} y R^{13} son como se definen en la fórmula (I);

y R^3 es heteroarilo, opcionalmente sustituido como se define en la fórmula (I) o (Ia).

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el compuesto se caracteriza por la fórmula (IX) o (X)



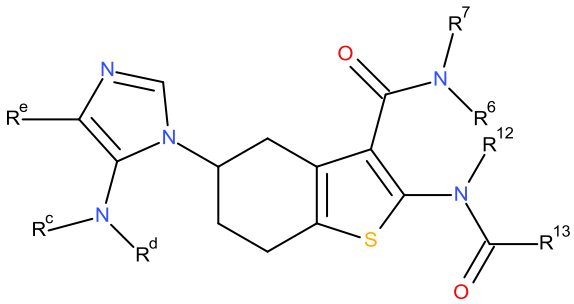
(IX)



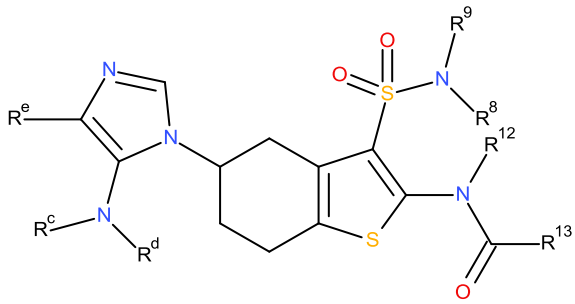
(X)

donde R^c, R^d, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{12} y R^{13} son como se definen en la fórmula (I) o (Ia).

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el compuesto se caracteriza por la fórmula (XI) o (XII)



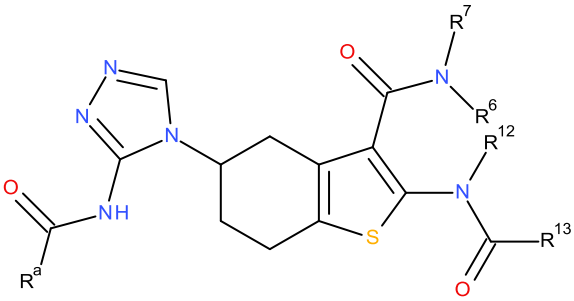
(XI)

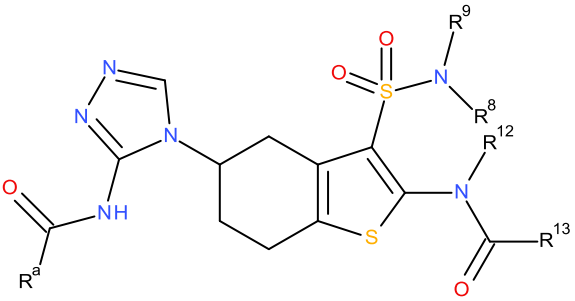


(XII)

donde R^c, R^d, R^e, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{12} y R^{13} son como se definen en la fórmula (I) o (Ia).

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el compuesto se caracteriza por la fórmula (XIII) o (XIV)

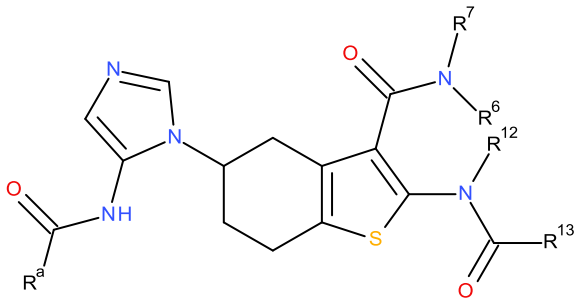


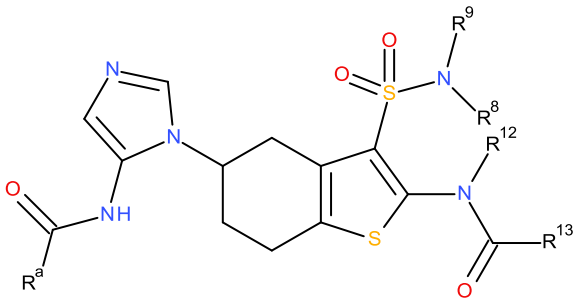


(XIII) (XIV)

donde R^a, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{12} y R^{13} son como se definen en la fórmula (I) o (Ia).

29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el compuesto se caracteriza por la fórmula (XV) o (XVI)

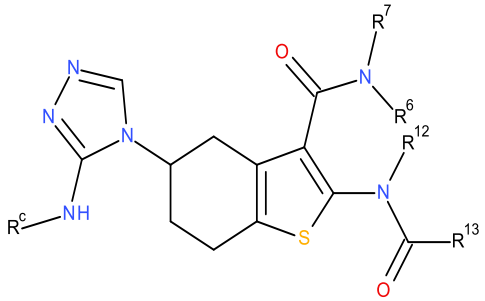


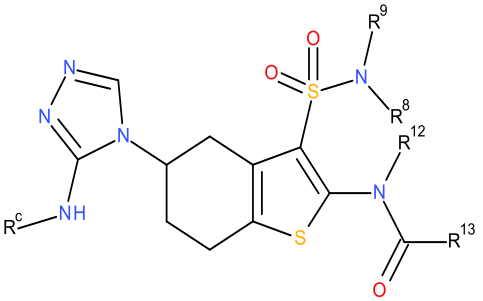


(XV) (XVI)

donde R^a, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{12} y R^{13} son como se definen en la fórmula (I) o (Ia).

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el compuesto se caracteriza por la fórmula (XVII) o (XVIII)

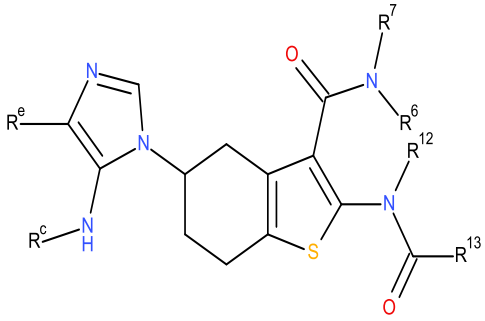




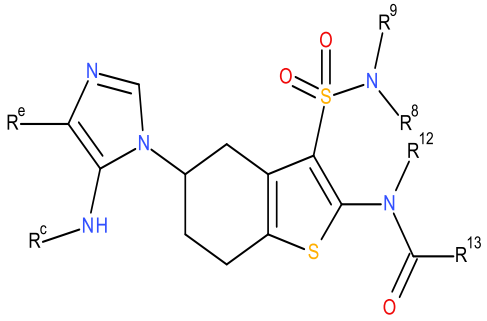
(XVII) (XVIII)

donde R^c, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{12} y R^{13} son como se definen en la fórmula (I) o (Ia).

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el compuesto se caracteriza por la fórmula (XIX) o (XX)



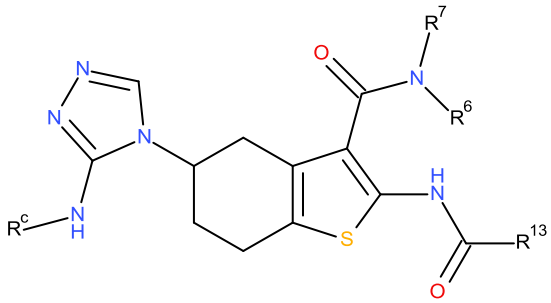
(XIX)



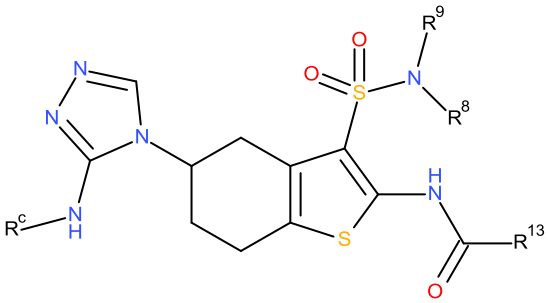
(XX)

donde R^c, R^e, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{12} y R^{13} son como se definen en la fórmula (I) o (Ia).

32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el compuesto se caracteriza por la fórmula (XXI) o (XXII)



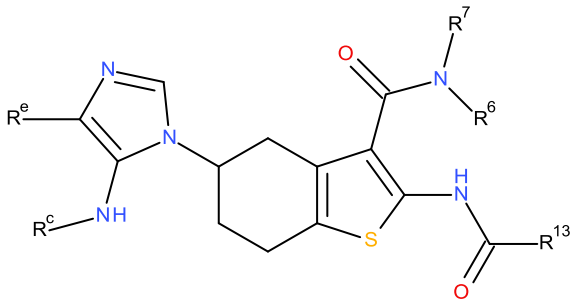
(XXI)



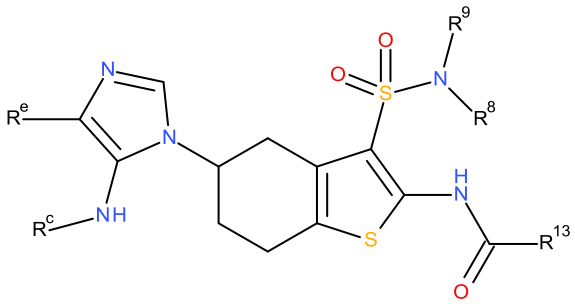
(XXII)

donde R^c, R^6, R^7, R^8, R^9, y R^{13} son como se definen en la fórmula (I) o (Ia).

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el compuesto se caracteriza por la fórmula (XXIII) o (XXIV)



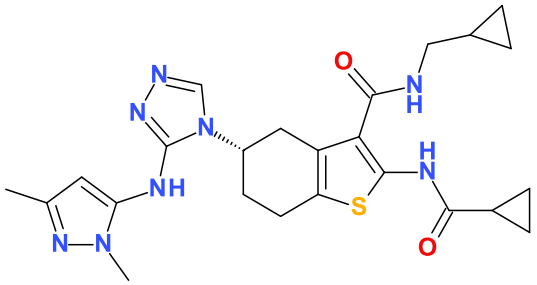
(XXIII)



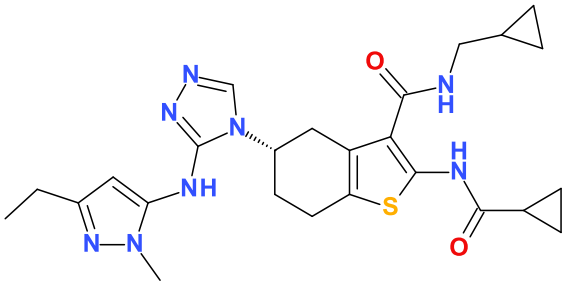
(XXIV)

donde R^c, R^e, R^6, R^7, R^8, R^9 y R^{13} son como se definen en la fórmula (I) o (Ia).

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el compuesto se caracteriza por la fórmula (XXV) o (XXVI)

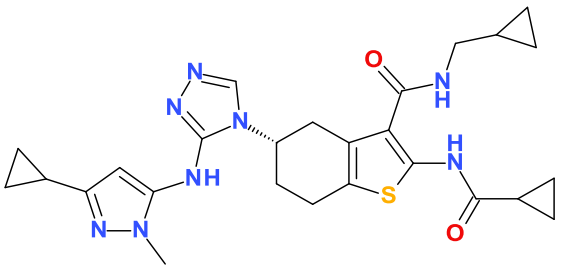


(XXV)

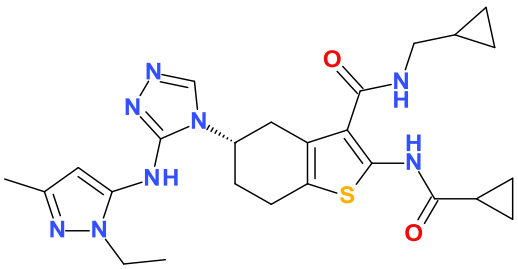


(XXVI).

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el compuesto se caracteriza por la fórmula (XXVII) o (XXVIII)

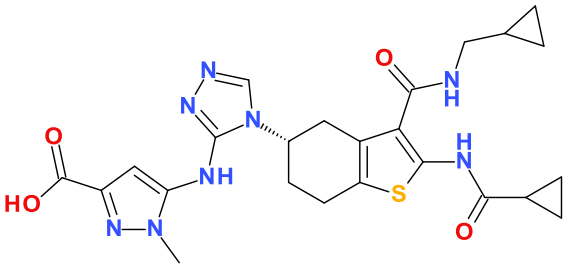


(XXVII)

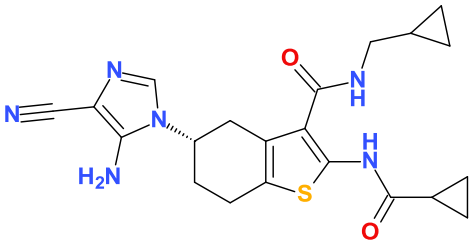


(XXVIII).

36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el compuesto se caracteriza por la fórmula (XXIX) o (XXX)

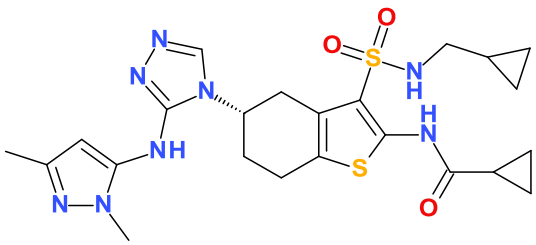


(XXIX)

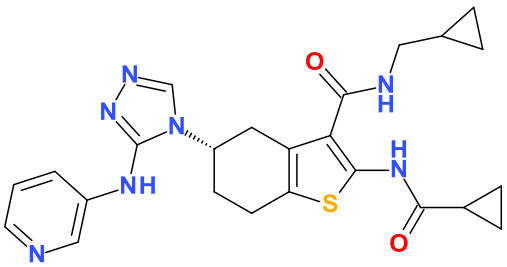


(XXX).

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el compuesto se caracteriza por la fórmula (XXXI) o (XXXII)

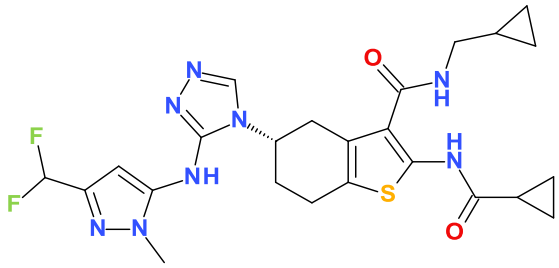


(XXXI)

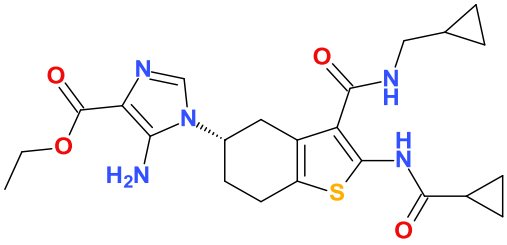


(XXXII).

38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el compuesto se caracteriza por la fórmula (XXXII) o (XXXIV)

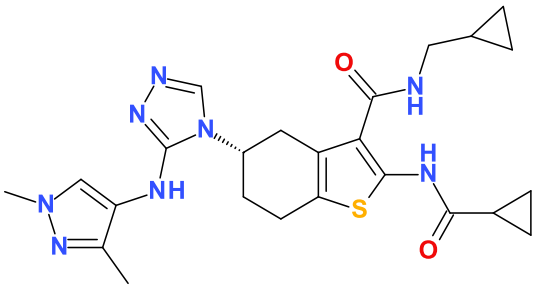


(XXXII)

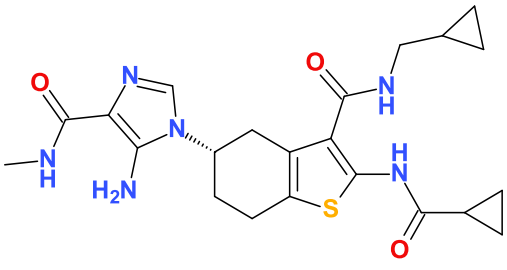


(XXXIV).

39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el compuesto se caracteriza por la fórmula (XXXV) o (XXXVI)



(XXXV)



(XXXVI).

40. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

41. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables caracterizado porque es para usar en un método para el tratamiento o prevención de trastornos causados por IgE.

42. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables caracterizado porque es para usar en un método para el tratamiento o prevención de alergia, respuestas de mastocitos no alérgica, hipersensibilidad tipo 1, urticaria, o inflamación sinusal familiar.

43. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables caracterizado porque es para usar en un método para el tratamiento o prevención de constricción de vías aéreas en asma, Inflamación local en eccema, aumento de la secreción de moco en rinitis alérgica, urticaria, o aumento de permeabilidad vascular.

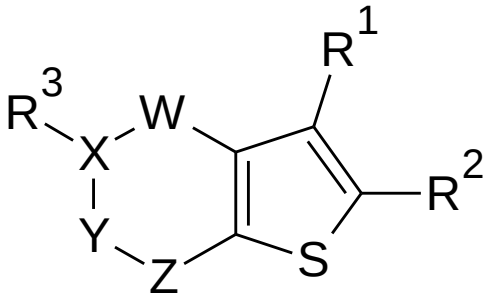
44. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables caracterizado porque es para uso en un método para el tratamiento o prevención de granulomatosis eosinofílica con poliangitis (también

conocida como “síndrome de Churg Strauss”), enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, o Linfoma de células T cutáneo.

45. Un método para el tratamiento o prevención de alergia, respuestas de mastocitos no alérgica, hipersensibilidad tipo 1, urticaria, inflamación sinusal familiar, granulomatosis eosinofílica con poliangitis (también conocida como “síndrome de Churg Strauss”), enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, o Linfoma de células T cutáneo caracterizado porque comprende la administración de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una cantidad terapéuticamente efectiva a un paciente.

RESUMEN

Se proporcionan derivados de tiofeno de fórmula (I) y una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Estos compuestos tienen utilidad para el tratamiento o prevención de trastornos causados por IgE, tales como alergia, hipersensibilidad tipo 1 o inflamación sinusal familiar.



(I)