

MODULADORES DEL RECEPTOR DE NMDA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos que son moduladores del receptor de NMDA, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y a su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos o trastornos neuropsiquiátricos tales como la depresión, en particular el trastorno depresivo mayor (TDM) y la depresión resistente al tratamiento (DRT).

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La Organización Mundial de la Salud estima que 350 millones de personas se verán afectadas por el Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y ha proyectado que la depresión constituirá la mayor carga sanitaria para la sociedad en todo el mundo para 2030. Una estimación de trabajo aproximada de la prevalencia es que la depresión afecta a 1/5 de la población en algún momento, afectando a las mujeres en mayor proporción que a los hombres (incidencia del 5-9% y del 2-3% respectivamente en los EE.UU., lo que representa una incidencia global del 6.6%). El Centro Norteamericano para el Control de Enfermedades ha publicado que, entre 2005 y 2008, se recetó un antidepresivo al 8.9% de la población de los EE.UU. durante cualquier mes dado, y que también se recetaron antidepresivos para la ansiedad, el dolor y otros trastornos no relacionados con el estado de ánimo [Murray et al., *Global Burden of Disease Study. Lancet*. 17 de mayo de 1997; 349(9063): 1436-1442].

Los antidepresivos se comercializan y, por tanto, son conocidos por el experto. Son ejemplos de diferentes tipos de antidepresivos, sin carácter limitante, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) y los antidepresivos tricíclicos. Las limitaciones típicas de los antidepresivos conocidos son el retraso en la aparición de la eficacia y las bajas tasas de remisión después de múltiples ciclos de farmacoterapia y, en el caso de algunos antidepresivos, los efectos secundarios graves [Jick et al., *Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. Jama*. 21 de julio de 2004; 292(3): 338-343].

En los últimos años, los moduladores de los receptores de N-Metil-D-Aspartato (NMDA) han recibido más atención en el tratamiento del TDM, en particular, la depresión resistente al tratamiento (DRT). Especialmente, la ketamina, un antagonista del receptor de NMDA, se utiliza para tratar el TDM debido a su efecto antidepresivo y a su inicio rápido. Sin embargo, el tratamiento del TDM con ketamina tiene como inconvenientes efectos secundarios psicométricos y la necesidad de la administración intravenosa.

Los receptores de NMDA son canales iónicos abiertos por ligandos tetraméricos y también están implicados en procesos fisiológicos esenciales tales como la plasticidad y el desarrollo sinápticos. Los receptores de NMDA son heterotetrámeros que comprenden dos subunidades GluN1 y dos subunidades GluN2/GluN3. Esto significa que se ensamblan como receptores diheteroméricos o triheteroméricos. La mayoría de los receptores de NMDA nativos consisten en dos subunidades GluN1 y dos subunidades GluN2. La activación de los receptores de NMDA requiere la unión simultánea en dos sitios de unión diferentes. El glutamato, el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central, se une a las subunidades GluN2, y la glicina se une a las subunidades GluN1 y GluN3.

Otro modulador conocido del receptor de NMDA es la D-cicloserina, que es un agonista parcial del sitio de la glicina. Se ha estudiado exhaustivamente la D-cicloserina debido a sus propiedades neuroactivas

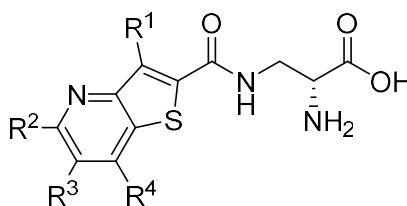
y a su posible utilidad en el tratamiento de la depresión y los trastornos depresivos tales como el TDM [Heresco-Levy, U., Javitt, D.C., Gelfin, Y., Gorelik, E., Bar, M., Blararu, M., Kremer, I., 2006. *Controlled trial of d-cycloserine adjuvant therapy for treatment-resistant major depressive disorder*. *J. Affect. Disord.* 93, 239-243] y el TEPT [Olden, M., Wyka, K., Cukor, J., Peskin, M., Altemus, M., Lee, F.S., Finkelstein-Fox, L., Rabinowitz, T., Difede, J., 2017. *Pilot study of a telehealth-delivered medication augmented exposure therapy protocol for PTSD*. *J. Nerv. Ment. Dis.* 205, 154–160]. Sin embargo, el tratamiento de la D-cicloserina produce quejas frecuentes de estimulación psicopatológica tal como ansiedad, euforia, agitación, sensación de estimulación, mareo/somnolencia, fatiga, cefalea y alteraciones gastrointestinales [Schade, S., Paulus, W., 2016. *D-Cycloserine in neuropsychiatric diseases: a systematic review*. *Int. J. Neuropsychopharmacol*]

Urwyler et al., *J. Med. Chem.* 2009, 52, 5093–5107 desvela derivados del ácido 3-acilamino-2-aminopropiónico con afinidad por el sitio de la glicina del receptor de NMDA.

A pesar del interés dilatado en este campo, es evidente que sigue existiendo una necesidad no satisfecha en lo que respecta al desarrollo de fármacos eficaces, bien tolerados y activos para el tratamiento de la depresión y los trastornos depresivos, tales el TDM. Un compuesto que sea un modulador del receptor de NMDA con afinidad por el sitio de la glicina puede satisfacer dichas necesidades no satisfechas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Con estos antecedentes, es un objeto de la invención proporcionar compuestos que sean moduladores del receptor de NMDA con afinidad al sitio de la glicina. En un primer aspecto de la invención se proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



I

R¹ se selecciona del grupo que consiste en un hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, ciano, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, y alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, y alquilo C₁₋₄;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, hidroxihaloalquilo C₁₋₄, ciano, NR^aR^b, SR^cR^d, OR⁶, L-(OR⁶) y R⁷;

R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R^c y R^d se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ e hidroxialquilo C₁₋₄;

L representa un alquileo C₁₋₃; y

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heterociclo de 4, 5 o 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dichos cicloalquilo, fenilo, heterociclo o heteroarilo están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, en donde dichos alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃ están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 F.

En un aspecto adicional se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional se proporciona un método para el tratamiento de la depresión que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal aceptable del mismo, o una composición farmacéutica a un paciente que lo necesite.

En un aspecto adicional se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la depresión.

En un aspecto adicional se proporciona un uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la depresión.

Estos y otros aspectos de la invención se harán evidentes al hacer referencia a la siguiente descripción detallada. Se debe entender que los diferentes aspectos, realizaciones, implementaciones y características de la invención que se mencionan en la presente se pueden reivindicar por separado o en cualquier combinación.

Todas las referencias, incluyendo las publicaciones, las solicitudes de patente y las patentes, citadas en la presente, se incorporan por referencia en su totalidad y en la misma medida que si cada referencia se indicase individual y específicamente para que se incorporase por referencia y se expusiese en su totalidad.

Los títulos y los subtítulos se utilizan en la presente únicamente por conveniencia y no se deben interpretar como limitantes de la invención de modo alguno.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

FIG 1: Efectos del compuesto en 1e Electroencefalografía en estado de Reposo (rsEEG) obtenida en el Núcleo accumbens de acuerdo con el ejemplo 3.

Eje Y: Potencia normalizada con el valor basal (dB); eje X: barra a la izquierda: Captisol al 10%; barra a la derecha: compuesto 1e 20 mg/kg.

Se indica el nivel de significancia para la comparación a posteriori (con respecto al grupo de vehículo): *<0.05.

FIG 2: Relación entre la concentración de compuesto 1e en el hipocampo ventral de rata después de la administración sistémica en función del tiempo de acuerdo con el ejemplo 4.

Eje X: tiempo (minutos); eje Y: concentración del compuesto sometido a ensayo (μM) en el hipocampo ventral de rata; O: compuesto 1e.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los inventores han identificado nuevos compuestos que tienen afinidad por el sitio de la glicina del receptor de NMDA como se observa en la tabla 2.

Los inventores observaron que la administración de compuesto 1e dosificado a 20 mg/kg mostró efectos significativos en el rsEEG como se muestra en la FIG 1.

Los inventores observaron que en el hipocampo ventral de rata se observaron niveles extracelulares considerables del compuesto de la invención después de la administración sistémica, como se muestra en la FIG 2.

1. Definiciones

Tal como se utiliza en la presente, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado lineal (es decir, no ramificado) o ramificado que tiene de uno a ocho átomos de carbono, inclusive. Los ejemplos de dichos grupos incluyen, sin carácter limitante, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo.

En algunos casos, el número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo o cicloalquilo) se indica con el sufijo " C_{x-y} ", en donde x es el mínimo número de átomos de carbono e y es el máximo número de átomos de carbono en el sustituyente. Por tanto, por ejemplo, "alquilo C_{1-3} " se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono.

El término "alquilenos", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 2 a 5 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilenos incluyen, sin carácter limitante, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Tal como se utilizan en el contexto de la presente invención, los términos "halo" y "halógeno" se utilizan indistintamente y se refieren a un átomo del grupo que consiste en F, Cl, I y Br.

Tal como se utiliza en la presente, el término "alcoxi" se refiere a un resto de fórmula $-\text{OR}'$, en donde R' indica alquilo como se ha definido anteriormente. En particular, "alcoxi C_{1-4} " se refiere a dicho resto en donde la parte alquilo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Los ejemplos de "alcoxi C_{1-4} " incluyen, sin carácter limitante, metoxi, etoxi, n-butoxi y *tert*-butoxi.

El término "haloalquilo" tal como se utiliza en la presente, significa un grupo alquilo, tal como se define en la presente, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho átomos de hidrógeno son reemplazados por un halógeno.

Tal como se utiliza en la presente, el término "fluoroalquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono inclusive sustituidos con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos incluyen, sin carácter limitante, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1-fluoroetilo y 1,2-difluoroetilo.

El término "hidroxilo" o "hidroxi", como se usa en este documento, significa un grupo $-\text{OH}$.

El término "hidroxialquilo", tal como se utiliza en la presente, significa que al menos un grupo $-\text{OH}$ se incorpora al resto molecular principal a través de un grupo alquilenos, tal como se define en la presente.

El término "hidroxihaloalquilo", tal como se utiliza en la presente, significa que al menos un grupo -OH se une al resto molecular parental a través de un grupo haloalquilo, tal como se define en la presente.

De forma similar, el término "hidroxifluoroalquilo", tal como se utiliza en la presente, significa que al menos un grupo -OH se une al resto molecular parental a través de un grupo fluoroalquilo, tal como se define en la presente.

Tal como se utiliza en la presente, el término "ciano", se refiere a un grupo CN unido a la molécula parental a través del átomo de carbono del grupo CN.

El término "heteroarilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo monocíclico aromático. Los anillos monocíclicos aromáticos son anillos de cinco o seis miembros que contienen al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O y S (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N). Los anillos monocíclicos aromáticos de cinco miembros tienen dos dobles enlaces y los anillos monocíclicos aromáticos de seis miembros tienen tres dobles enlaces. Los ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, sin carácter limitante, indolilo, piridinilo (incluyendo piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo), pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirrolilo.

El término "heterociclo" o "heterocíclico", como se usa en este documento, significa un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico o un heterociclo tricíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de tres o cuatro miembros contiene cero o un doble enlace y un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de cinco miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de seis miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Los anillos de siete y ocho miembros contienen cero, uno, dos o tres dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Los ejemplos representativos de heterociclos monocíclicos incluyen, sin carácter limitante, azetidínilo, azepánilo, aziridinilo, diazepánilo, 1,3-dioxánilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo y morfolinilo.

El término "cicloalquilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un sistema anular carbocíclico que contiene de tres a diez átomos de carbono, cero heteroátomos y cero dobles enlaces. El cicloalquilo puede ser monocíclico o bicíclico, en donde los dos anillos están unidos, condensados o son espirocíclicos. Los ejemplos representativos de cicloalquilo incluyen, sin carácter limitante, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Para compuestos descritos en este documento, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden seleccionarse de acuerdo con la valencia permitida de los átomos y los sustituyentes, de modo que las selecciones y sustituciones produzcan un compuesto estable, por ejemplo, que no experimente espontáneamente transformación tal como mediante reordenamiento, ciclación, eliminación, etc.

Se debe interpretar que el uso de los términos "un", "uno/a" y "el/la" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención contemplan tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente o el contexto lo contradiga claramente. Por ejemplo, se debe entender

que la frase "el compuesto" se refiere a varios "compuestos" de la invención o el aspecto descrito particular, a menos que se indique lo contrario.

Se pretende que la descripción en la presente de cualquier aspecto o aspecto de la invención que utilice expresiones tales como "que comprende", "que tiene", "que incluye" o "que contiene", con referencia a un elemento o elementos, proporcione apoyo para un aspecto similar o aspecto de la invención que "consiste en", "consiste esencialmente en" o "comprende sustancialmente" ese elemento o elementos particulares, a menos que se establezca lo contrario o el contexto lo contradiga claramente (por ejemplo, se debe entender que una composición de la que se ha descrito en la presente que comprende un elemento particular también describe una composición constituida por ese elemento, a menos que se establezca lo contrario o el contexto lo contradiga claramente).

En el presente contexto, el término agonista de glicina parcial del receptor de NMDA tiene por objeto indicar un compuesto que se une al receptor de NMDA y lo activa a través del sitio de unión ortostérico de la glicina y produce una eficacia parcial con respecto a la glicina.

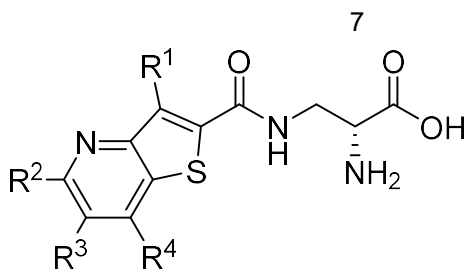
En el presente contexto, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto tiene por objeto indicar una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada (por ejemplo, la depresión) y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprenda la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para cada fin dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como también del peso y el estado general del sujeto. Se entenderá que se puede determinar una dosis adecuada utilizando experimentación habitual, por ejemplo, construyendo una matriz de valores y evaluando diferentes puntos de la matriz, lo cual se encuentra dentro de las competencias normales de un médico formado.

En el presente contexto, los términos "tratamiento" y "tratar" se refieren a la gestión y el cuidado de un paciente con el fin de combatir una enfermedad. El término tiene por objeto incluir el espectro completo de tratamientos para una enfermedad dada (por ejemplo, la depresión) que padece el paciente, tal como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retrasar la progresión de la depresión, para aliviar o disminuir los síntomas y complicaciones, y/o para curar o eliminar la depresión. El paciente que se trata es preferentemente un mamífero, en particular un ser humano. En el presente contexto, el término "enfermedad" se puede utilizar como sinónimo de trastorno, afección, funcionamiento anómalo, disfunción y similares.

2. Realizaciones de la invención

En lo sucesivo, se desvelan realizaciones de la invención. La primera realización se denota E1, la segunda realización se denota E2 y así sucesivamente.

E1. compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



I

R¹ se selecciona del grupo que consiste en un hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, ciano, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄;

10 R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, y alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, y alquilo C₁₋₄;

15 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, hidroxihaloalquilo C₁₋₄, ciano, NR^aR^b, SR^cR^d, OR⁶, L-(OR⁶) y R⁷;

R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R^c y R^d se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ e hidroxialquilo C₁₋₄;

20 L representa un alquileo C₁₋₃; y

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heterociclo de 4, 5 o 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dichos cicloalquilo, fenilo, heterociclo o heteroarilo están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, en donde dichos alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃ están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 F.

E2. El compuesto de acuerdo con la realización E1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en un hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y alquilo C₁₋₄;

30 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y alquilo C₁₋₄;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, OR⁶ y R⁷;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄; y

35 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en un cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, en donde dichos cicloalquilo y fenilo están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, en donde dichos alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃ están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 F.

E3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones E1 a E2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es hidrógeno.

E4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones E1 a E3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es alquilo C_{1-3} (por ejemplo, etilo).

E5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones E1 a E4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es hidrógeno.

5 E6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones E1 a E5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y halógeno.

E7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones E1 a E6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,
10 fluoro y metilo.

E8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones E1 a E7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es hidrógeno.

E9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones E1 a E8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 y R^3 son hidrógeno.

15 E10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones E1 a E9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 es alquilo C_{1-4} .

E11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones E1 a E10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 es metilo.

E12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones E1 a E9, o una sal
20 farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 es fluoroalquilo C_{1-4} .

E13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones E1 a E9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 es halógeno.

E14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones E1 a E9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 es fenilo sin sustituir o sustituido con alquilo C_{1-3} .

25 E15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones E1 a E9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 es alcoxi C_{1-4} .

E16. El compuesto de acuerdo con la realización E15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en isopropoxi, etoxi y metoxi.

E17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones E1 a E9, o una sal
30 farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , NR^aR^b , SR^cR^d , halógeno y fenilo sin sustituir o sustituido con etilo.

E18. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones E1 a E9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo,
35 isopropilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroximetilo, isopropoxi, etoxi, metoxi, ciclopropilo, fluoro, bromo, dimetilamino, metiltio y etilfenilo.

E19. El compuesto de acuerdo con la realización E1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

ácido (R)-2-amino-3-[[7-tieno[3,2-b]piridin-2-carbonil]amino]propanoico;

ácido (R)-2-amino-3-[(7-etiltieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico;

ácido (R)-2-amino-3-[[7-(difluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-carbonil]amino]propanoico;

ácido (R)-2-amino-3-[(7-ciclopropiltieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico;

ácido (R)-2-amino-3-[(7-metiltieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico;

5 ácido (R)-2-amino-3-[(7-isopropiltieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico;

ácido (R)-2-amino-3-[[7-(2-etilfenil)tieno[3,2-b]piridin-2-carbonil]amino]propanoico;

ácido (R)-2-amino-3-[(7-metoxitieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico;

ácido (R)-2-amino-3-[[7-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-carbonil]amino]propanoico;

ácido (R)-2-amino-3-[(7-etoxitieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico;

10 ácido (R)-2-amino-3-[(7-isopropoxitieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico;

ácido (R)-2-amino-3-[(7-bromotieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico;

ácido (R)-2-amino-3-[(7-hidroximetiltieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico;

ácido (R)-2-amino-3-[[7-(fluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-carbonil]amino]propanoico;

ácido (R)-2-amino-3-[(6-fluoro-7-metil-tieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico; y

15 ácido (R)-2-amino-3-[(6,7-dimetiltieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

E20. El compuesto de acuerdo con la realización E1, en donde el compuesto es ácido (R)-2-amino-3-[(7-metiltieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 E21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones E1 a E20 y uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

E22. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones E1 a E20 para su uso como medicamento.

25 E23. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones E1 a E21 para su uso en el tratamiento de la depresión.

E24. El compuesto o una composición farmacéutica de acuerdo con la realización E23, en donde la depresión se selecciona del grupo que consiste en trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, depresión catatónica, depresión melancólica, depresión atípica, depresión psicótica, depresión perinatal, depresión posparto, depresión bipolar, incluyendo depresión bipolar I y depresión bipolar II, y depresión leve, moderada o grave.

E25. El compuesto o una composición farmacéutica de acuerdo con la realización E24, en donde la depresión es el trastorno depresivo mayor

35 E26. El compuesto o una composición farmacéutica de acuerdo con la realización E24, en donde la depresión es una depresión resistente al tratamiento

E27. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones E1 a E21 para su uso en el tratamiento

de una afección seleccionada entre ideas de suicidio, trastorno bipolar (incluyendo depresión bipolar), trastorno obsesivo compulsivo y estado epiléptico.

E28. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la realización E27 para su uso en el tratamiento de ideas de suicidio.

5 E29. Un método para el tratamiento de la depresión que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones E1 a E21 a un paciente que lo necesite.

10 E30. El método para el tratamiento de la depresión de acuerdo con la realización E29, en donde la depresión se selecciona del grupo que consiste en trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, depresión catatónica, depresión melancólica, depresión atípica, depresión psicótica, depresión perinatal, depresión posparto, depresión bipolar, incluyendo depresión bipolar I y depresión bipolar II, y depresión leve, moderada o grave.

15 E31. El método para el tratamiento de la depresión de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones E29 a E30, en donde la depresión es el trastorno depresivo mayor

E32. El compuesto o una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones E29 a E30, en donde la depresión es la depresión resistente al tratamiento.

20 E33. Un método para tratar una afección seleccionada entre ideas de suicidio, trastorno bipolar (incluyendo depresión bipolar), trastorno obsesivo compulsivo y estado epiléptico, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones E1 a E21 a un paciente que lo necesite.

25 E34. El método para tratar ideas de suicidio que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones E1 a E21 a un paciente que lo necesite.

E35. Uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones E1 a E21 para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la depresión.

30 E36. El uso de un compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con la realización E35, en donde la depresión se selecciona del grupo que consiste en trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, depresión catatónica, depresión melancólica, depresión atípica, depresión psicótica, depresión perinatal, depresión posparto, depresión bipolar, incluyendo depresión bipolar I y depresión bipolar II, y depresión leve, moderada o grave.

35 La referencia a compuestos abarcados por la invención incluye la sustancia libre (ion híbrido) de compuestos de la invención, sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención, tales como sales por adición de ácidos o sales por adición de bases, y formas polimórficas y amorfas de compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma pueden existir

potencialmente en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como el agua, etanol y similares. Tanto la forma solvatada como la no solvatada están abarcadas por la presente invención.

5 Los nombres de los compuestos pueden asignarse utilizando el algoritmo de nomenclatura Struct=Name como parte de CHEMDRAW®.

Debe entenderse que los compuestos de la invención pueden poseer formas tautoméricas, estereoisómeros, isómeros geométricos y que éstos también constituyen realizaciones de la invención.

Las formas racémicas se podrán resolver para obtener los enantiómeros ópticos utilizando métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diastereoméricas de estos con un ácido ópticamente activo y liberando el compuesto amínico ópticamente activo por tratamiento con una base. La separación de tales sales diastereoméricas puede lograrse, p. ej., mediante cristalización fraccional. Los ácidos ópticamente activos adecuados para este fin podrán incluir, sin carácter limitante, ácido d- o l-tartárico, mandélico o canforsulfónico. Otro método para resolver racematos y obtener los enantiómeros ópticos se basa en la cromatografía sobre una matriz con actividad óptica. Los compuestos de la presente invención también podrán resolverse mediante la formación y separación cromatográfica de derivados diastereoméricos a partir de reactivos derivatizantes quirales, tales como reactivos de alquilación o acilación quirales, con una escisión del auxiliar quiral. Puede aplicarse cualquiera de los métodos anteriores para resolver las antípodas ópticas de los compuestos de la invención por sí mismo o para resolver las antípodas ópticas de intermedios de síntesis, que pueden entonces convertirse mediante métodos descritos en la presente en los productos finales ópticamente resueltos que son los compuestos de la invención. Se pueden utilizar otros métodos para la resolución de isómeros ópticos, conocidos por los expertos en la técnica. Tales métodos incluyen los descritos por J. Jaques, A. Collet y S. Wilen en "*Enantiomers, Racemates, and Resolutions*", John Wiley and Sons, Nueva York, 1981. Los compuestos con actividad óptica también se pueden preparar a partir de materiales de partida con actividad óptica.

25 En esta invención se incluyen también los compuestos marcados isotópicamente, que son similares a los reivindicados en la fórmula I, en donde uno o más átomos se representan por un átomo del mismo elemento que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra por lo general en la naturaleza (por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{15}N , ^{18}F y similares). Cabe mencionar especialmente los compuestos sustituidos con ^2H , es decir, compuestos donde uno o más átomos de H están representados por deuterio.

En una realización de la invención uno o más de los átomos de hidrógeno del compuesto de fórmula I están representados por deuterio. Se reconoce que esos elementos están presentes con abundancias isotópicas naturales en la mayoría de los compuestos sintéticos, y dan como resultado una incorporación inherente de deuterio. Sin embargo, la abundancia isotópica natural de isótopos de hidrógeno tales como el deuterio es insignificante (aproximadamente el 0.015%) con respecto al grado de sustitución isotópica estable de los compuestos indicados en la presente. Por tanto, tal como se utiliza la presente, la designación de un átomo como deuterio en una posición indica que la abundancia de deuterio es significativamente superior a la abundancia natural de deuterio. Se pretende que cualquier átomo no

designado como un isótopo particular represente cualquier isótopo estable de dicho átomo, como será evidente para los expertos.

En una realización, la designación de una posición como "D" en un compuesto tiene una incorporación de deuterio mínima superior a aproximadamente un 60% en esa posición, tal como superior a aproximadamente un 70% en esa posición, tal como superior a aproximadamente un 80% en esa posición, tal como superior a aproximadamente un 85% en esa posición. En una realización adicional, la designación de una posición como "D" en un compuesto tiene una incorporación de deuterio mínima superior a aproximadamente un 90% en esa posición, tal como superior a aproximadamente un 95% en esa posición, tal como superior a aproximadamente un 97% en esa posición, tal como superior a aproximadamente un 99% en esa posición.

a. Sales farmacéuticamente aceptables

Los compuestos de esta invención se utilizan generalmente como la sustancia libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de esta. Cuando un compuesto de fórmula I contiene una base libre tales sales se pueden preparar de una manera convencional tratando una solución o suspensión de una base libre de fórmula I con un equivalente molar de un ácido farmacéuticamente aceptable. A continuación se describen ejemplos representativos de ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados.

Se pretende que la expresión "sales farmacéuticamente aceptables", en el contexto de la presente, indique sales atóxicas, es decir, fisiológicamente aceptables.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos en los átomos de nitrógeno de la molécula parental. Dichos ácidos pueden seleccionarse, por ejemplo, entre ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nitroso, ácido sulfúrico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido piroglutámico, ácido salicílico, sacarina y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico y ácido bencenosulfónico.

En una realización de la invención, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de cloruro de hidrógeno.

En una realización de la invención, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de bromuro de hidrógeno.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" también incluye las sales formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas en los grupos ácidos de los compuestos de fórmula I. Dichas bases pueden seleccionarse, por ejemplo, entre bases de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, bases alcalinotérreas, tales como hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio, y bases orgánicas, tales como trimetilamina.

Pueden encontrarse ejemplos adicionales de ácidos y bases útiles para formar sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en Stahl y Wermuth (Ed.) "*Handbook of Pharmaceutical salts. Properties, selection, and use*", Wiley-VCH, 2008.

3. Condiciones para el tratamiento

La invención abarca el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento de todas las enfermedades y trastornos enumerados anteriormente.

5 Como se ha descrito anteriormente, la presente invención puede ser útil en el tratamiento de la depresión y trastornos depresivos. Por tanto, en una realización, se utiliza un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de la depresión.

El diagnóstico de la depresión por lo general es posterior a una evaluación clínica realizada por un psiquiatra u otros profesionales de la salud mental. Los dos conjuntos de criterios de diagnóstico más reconocidos para el trastorno depresivo mayor, y otros trastornos depresivos o del estado de ánimo, se esbozan en el DSM, Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, Cuarta Edición (DSM IV), publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría y la ICD (ICD-10): Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados – 10ª Revisión, publicada periódicamente por la Organización Mundial de la Salud) o cualquier otro sistema de clasificación psiquiátrica.

15 Los signos y síntomas de depresión son, por ejemplo, el estado de ánimo deprimido, la pérdida de interés (anhedonia), cambios de peso o de apetito, problemas de sueño, actividad psicomotora (objetiva o subjetiva), fatiga, sensación de inutilidad, dificultad de concentración, ideas suicidas, pérdida de confianza, disfunción sexual y autorreproche.

Por tanto, en una realización de la invención, el tratamiento con compuestos de la invención previene, altera, reduce o alivia uno o más signos o síntomas de depresión seleccionados del grupo que consiste en el estado de ánimo deprimido, la pérdida de interés (anhedonia), cambios de peso o de apetito, problemas de sueño, actividad psicomotora (objetiva o subjetiva), fatiga, sensación de inutilidad, dificultad de concentración, ideas suicidas, pérdida de confianza, disfunción sexual y autorreproche. El experto está familiarizado con diversos ensayos para medir la mejoría de los síntomas depresivos. Son ejemplos de ensayos para medir las mejoras, sin carácter limitante, la escala HAM-D o MADRS.

En una realización la depresión es el trastorno depresivo mayor.

En otra realización la depresión es la depresión resistente al tratamiento.

En una realización adicional, la depresión se selecciona entre trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, depresión catatónica, depresión melancólica, depresión atípica, depresión psicótica, depresión perinatal, depresión posparto, depresión bipolar, incluyendo depresión bipolar I y depresión bipolar II, y depresión leve, moderada o grave.

Los antagonistas de NMDA de uso clínico, tales como la ketamina y el dextrometorfano, suelen ser eficaces en pacientes con dolor neuropático [Hy et al., *Expert Rev Clin Pharmacol*. 1 de mayo de 2011; 4(3): 379–388]. Por tanto, en una realización de la invención, un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utiliza en el tratamiento del dolor. En otra realización el dolor es dolor neuropático.

Los modelos animales preclínicos han demostrado efectos procognitivos y de tipo antidepressivo con el uso de moduladores del sitio de la glicina de NDMA [Peyrovian et al., *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 92 (2019) 387-404]. Por tanto, en una realización de la

invención, un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utiliza en el tratamiento de una afección seleccionada entre ideas de suicidio, trastorno bipolar (incluyendo depresión bipolar), trastorno obsesivo compulsivo y estado epiléptico.

En una realización adicional, se utiliza un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de ideas de suicidio.

En una realización de la invención, se utiliza un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de un trastorno neurológico o neuropsiquiátrico.

a. Tratamiento combinado

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son para su uso como tratamiento independiente, como único compuesto activo. En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula I pueden utilizarse en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento de trastornos tales como la depresión. Las expresiones "uso combinado", "en combinación con" y "una combinación de", y similares, tal como se utilizan en la presente en el contexto del método de la invención que comprende la administración combinada de cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula I, y otro compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, tienen como significado previsto la administración de un compuesto de fórmula I simultánea o secuencialmente, en cualquier orden, junto con dicho otro compuesto.

Los dos compuestos pueden administrarse simultánea o secuencialmente con un intervalo de tiempo entre las administraciones de los dos compuestos. Los dos compuestos pueden administrarse como parte de la misma formulación o composición farmacéutica, o en formulaciones o composiciones farmacéuticas separadas. Los dos compuestos se pueden administrar el mismo día o en días diferentes. Se pueden administrar por la misma ruta, por ejemplo, por administración oral, por depósito, por inyección intramuscular o por inyección intravenosa; o mediante diferentes rutas en las que un compuesto se administra, por ejemplo, por vía oral o se coloca en depósito y el otro compuesto se inyecta, por ejemplo. Los dos compuestos pueden administrarse mediante el mismo régimen o intervalo de dosificación, tal como una o dos veces al día, semanalmente o mensualmente; o mediante diferentes regímenes de dosificación, por ejemplo, en los que uno se administra una vez al día y el otro se administra dos veces al día o semanalmente o mensualmente.

En algunos casos, es posible que el paciente que se va a tratar ya esté en tratamiento con uno o más compuestos útiles en el tratamiento de la depresión cuando se inicie el tratamiento con un compuesto de la invención. En otros casos, es posible que el paciente ya esté en tratamiento con un compuesto de la invención cuando se inicie el tratamiento con uno o más compuestos útiles para el tratamiento de una depresión o psicosis. En otros casos, el tratamiento con un compuesto de la invención y el tratamiento con uno o más de otros compuestos útiles en el tratamiento de la psicosis se inician al mismo tiempo.

b. Compuestos para tratamiento combinado

Los ejemplos de compuestos terapéuticamente activos que pueden combinarse ventajosamente con compuestos de la invención incluyen sedantes o hipnóticos, tales como benzodiacepinas; anticonvulsivos, tales como lamotrigina, ácido valproico, topiramato, gabapentina y carbamazepina; estabilizadores del estado de ánimo, tales como litio; fármacos dopaminérgicos, tales como agonistas de la dopamina y L-

Dopa; fármacos para tratar el TDAH, tales como atomoxetina; psicoestimulantes, tales como modafinilo, ketamina, metilfenidato y anfetamina; otros antidepresivos, tales como mirtazapina, mianserina, vortioxetina, cipralex y bupropión; hormonas, tales como T3, estrógeno, DHEA y testosterona; antipsicóticos atípicos, tales como olanzapina, brexpiprazol y aripiprazol; antipsicóticos típicos, tales como haloperidol; fármacos para tratar la enfermedad de Alzheimer, tales como inhibidores de la colinesterasa y memantina, folato; S-adenosil-metionina; inmunomoduladores, tales como interferones; opiáceos, tales como buprenorfinas; antagonistas del receptor 1 de la angiotensina II (antagonistas de AT1); inhibidores de la ECA; estatinas; y antagonistas alfa 1 adrenérgicos, tales como prazosina.

c. Vías de administración

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I, ya sea como único compuesto activo o en combinación con otro compuesto activo, pueden formularse específicamente para su administración por cualquier vía adecuada, tal como la vía oral, rectal, nasal, bucal, sublingual, pulmonar, transdérmica y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular e intravenosa).

Se apreciará que la vía dependerá del estado general y la edad del sujeto que se va a tratar, la naturaleza de la afección que se va a tratar y el principio activo.

d. Dosis

En una realización, el compuesto de la presente invención se administra en una cantidad de aproximadamente 0.5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día. En particular, las dosificaciones diarias pueden estar en el intervalo de 1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal al día. Las dosificaciones exactas dependerán de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y el estado general del sujeto que se va a tratar, la naturaleza y la gravedad de la afección que se va a tratar, cualesquiera enfermedades concomitantes que se van a tratar, el efecto deseado del tratamiento y otros factores conocidos por los expertos en la materia.

En una realización, la frecuencia de administración es de 1, 2, 3, 4 o 5 veces al día.

En una realización, la frecuencia de administración es una vez por semana.

En una realización, la frecuencia de administración es dos veces por semana.

Una dosis oral típica para adultos estará en el intervalo de 100-3000 mg/día de un compuesto de la presente invención, tal como 700-2800 mg/día, tal como 1000-2000 mg/día o 1200-1700mg/día.

Convenientemente, los compuestos de la invención se administran en una forma de dosificación unitaria que contiene dichos compuestos en una cantidad de aproximadamente 100 a 1000 mg, tal como 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 750 mg o hasta 1000 mg de un compuesto de la presente invención.

En una realización, la frecuencia de administración es de 1, 2, 3, 4 o 5 veces al día.

En una realización, la frecuencia de administración es una vez por semana.

En una realización, la frecuencia de administración es dos veces por semana.

Una dosis IV típica para adultos estará en el intervalo de 20-300 mg/día de un compuesto de la presente invención, tal como 50-200 mg/día, tal como 70-150 mg/día o 75-125 mg/día. Convenientemente, los compuestos de la invención se administran en una forma de dosificación unitaria que contiene dichos

compuestos en una cantidad de aproximadamente 10 a 300 mg, tal como 10 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg de un compuesto de la presente invención.

En una realización, la frecuencia de administración es una vez por semana.

En una realización, la frecuencia de administración es dos veces por semana.

5 **4. Formulaciones farmacéuticas y excipientes**

En lo sucesivo, el término "excipiente" o la expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refieren a excipientes farmacéuticos que incluyen, sin carácter limitante, cargas, antiadherentes, aglutinantes, recubrimientos, colores, disgregantes, saborizantes, fluidificante, lubricantes, conservantes, sorbentes, edulcorantes, disolventes, vehículos y adyuvantes.

10 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, tal como uno de los compuestos que se desvelan en la Sección Experimental en la presente. La presente invención también proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden formularse con excipientes farmacéuticamente aceptables de acuerdo con
15 técnicas convencionales tales como las que se desvelan en Remington, "*The Science and Practice of Pharmacy*", 22ª edición (2013), Editado por Allen, Loyd V., Jr.

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral incluyen formas farmacéuticas orales sólidas tales como comprimidos, cápsulas, polvos y gránulos; y formas farmacéuticas orales líquidas tales como soluciones, emulsiones, suspensiones y jarabes, así como polvos y gránulos que se disuelven o
20 suspenden en un líquido apropiado.

Las formas de dosificación orales sólidas se pueden presentar en forma de unidades discretas (p. ej., comprimidos o cápsulas duras o blandas), conteniendo cada una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y preferiblemente uno o más excipientes adecuados. En los casos en los que sea apropiado, las formas de dosificación sólidas se pueden preparar con revestimientos tales como
25 revestimientos entéricos, o se pueden formular de modo que proporcionen una liberación modificada del ingrediente activo tal como liberación retardada o prolongada de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Cuando proceda, la forma de dosificación sólida puede ser una forma de dosificación que se disgregue en la saliva, tal como, por ejemplo, un comprimido oral-dispersable.

Los ejemplos de excipientes adecuados para la formulación oral sólida incluyen, sin carácter
30 limitante, celulosa microcristalina, almidón de maíz, lactosa, manitol, povidona, croscarmelosa sódica, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, pectina, estearato de magnesio, ácido esteárico y alquil éteres inferiores de celulosa. De forma similar, la formulación sólida puede incluir excipientes para formulaciones de liberación retardada o prolongada conocidas en la técnica, tales como monoestearato de glicerilo o hipromelosa. Si se utiliza material sólido para la administración oral, la formulación se puede preparar, por
35 ejemplo, mezclando el ingrediente activo con excipientes sólidos y posteriormente comprimiendo la mezcla en una máquina convencional para la formación de comprimidos; o la formulación se puede colocar, por ejemplo, en una cápsula dura, p. ej., en forma de polvo, gránulo o mini-comprimido. La cantidad de excipiente sólido variará ampliamente, pero típicamente oscilará entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1 g por unidad de dosificación.

Las formas de dosificación orales líquidas pueden presentarse como, por ejemplo, elixires, jarabes, gotas orales o una cápsula rellena de líquido. Formas de dosificación orales líquidas se pueden presentar también como polvos para una disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso. Ejemplos de excipientes adecuados para la formulación oral líquida incluyen, pero no se limitan a etanol, propilenglicol, glicerol, polietilenglicoles, poloxámeros, sorbitol, poli-sorbato, mono- y di-glicéridos, ciclodextrinas, aceite de coco, aceite de palma y agua. Las formas de dosificación orales líquidas pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo o suspendiendo el principio activo en un líquido acuoso o no acuoso, o incorporando el principio activo en una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite.

Se pueden utilizar excipientes adicionales en formulaciones orales sólidas y líquidas tales como colorantes, saborizantes y conservantes, etc.

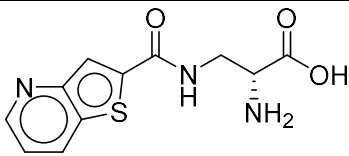
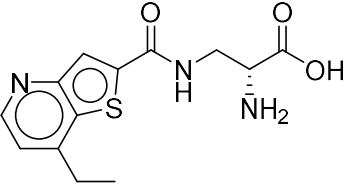
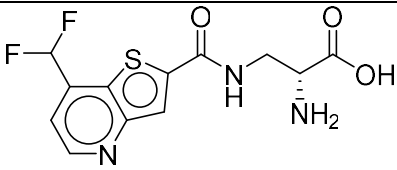
Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas y no acuosas estériles, para inyección o infusión, concentrados para inyección o infusión, así como polvos estériles que se reconstituyen en soluciones o dispersiones estériles para inyección o infusión antes de su uso. Ejemplos de excipientes adecuados para la formulación parenteral incluyen, pero no se limitan a agua, aceite de coco, aceite de palma y disoluciones de ciclodextrinas. Formulaciones acuosas deberían ser tamponadas adecuadamente si es necesario y ser hechas isotónicas con suficiente solución salina o glucosa.

Otros tipos de composiciones farmacéuticas incluyen supositorios, inhalantes, cremas, geles, parches dermales, implantes y formulaciones para la administración bucal o sublingual.

Es un requisito que los excipientes utilizados para cualquier formulación farmacéutica cumplan con la vía pretendida de administración y sean compatibles con los ingredientes activos.

5. Compuestos de la invención

Tabla 1: Compuestos ejemplificados de la invención

Ejemplo	Nombre	estructura
Compuesto 1a	Ácido (R)-2-amino-3-[[7-tieno[3,2-b]piridin-2-carbonil]amino]propanoico	
Compuesto 1b	Ácido (R)-2-amino-3-[(7-etiltieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico	
Compuesto 1c	Ácido (R)-2-amino-3-[[7-(difluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-carbonil]amino]propanoico	

5

10

15

20

25

30

35

Compuesto 1d	Ácido (R)-2-amino-3-[(7-ciclopropiltieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico	
Compuesto 1e	Ácido (R)-2-amino-3-[(7-metiltieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico	
Compuesto 1f	Ácido (R)-2-amino-3-[(7-isopropiltieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico	
Compuesto 1g	Ácido (R)-2-amino-3-[[7-(2-etilfenil)tieno[3,2-b]piridin-2-carbonil]amino]propanoico	
Compuesto 1h	Ácido (R)-2-amino-3-[(7-metoxitieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico	
Compuesto 1i	Ácido (R)-2-amino-3-[[7-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-carbonil]amino]propanoico	
Compuesto 1j	Ácido (R)-2-amino-3-[(7-etoxitieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico	
Compuesto 1k	Ácido (R)-2-amino-3-[(7-isopropoxitieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico	

5

10

15

20

Compuesto 1l	Ácido (R)-2-amino-3-[(7-bromotieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico	
Compuesto 1m	Ácido (R)-2-amino-3-[(7-hidroximetiltieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico	
Compuesto 1n	Ácido (R)-2-amino-3-[(7-(fluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico	
Compuesto 1o	Ácido (R)-2-amino-3-[(6-fluoro-7-metil-tieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico	
Compuesto 1p	Ácido (R)-2-amino-3-[(6,7-dimetiltieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico	

6. Sección experimental

a. Esquemas generales para preparar compuestos de la invención

25

30

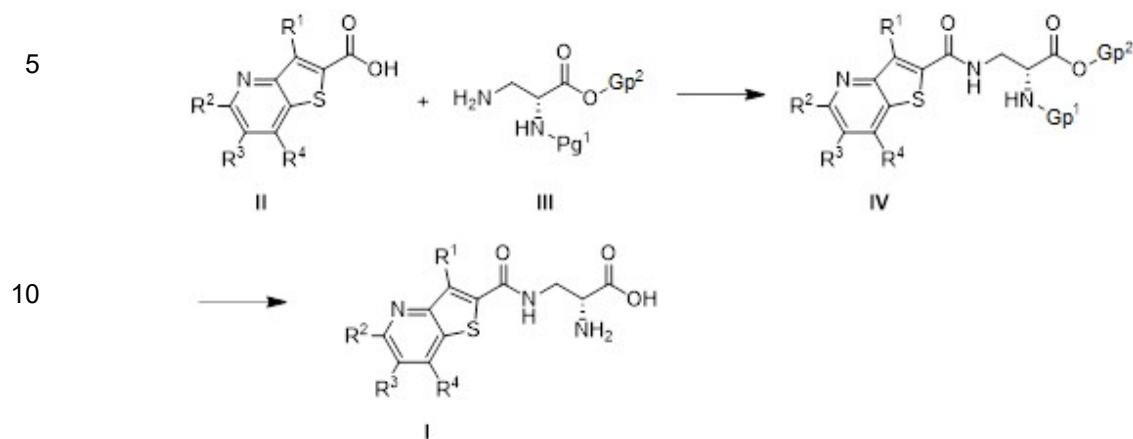
35

Los compuestos de la presente invención de fórmula general I, en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente pueden prepararse mediante los métodos que se esbozan en los siguientes Esquemas de reacción 1-15 y en los ejemplos. En los métodos descritos, es posible hacer uso de variantes o modificaciones, que a su vez son conocidas por los químicos expertos en la técnica o que podrían ser obvios para el experto habitual en esta técnica. Además, será obvio para el experto en la técnica que existen otros métodos para preparar los compuestos de la invención teniendo en cuenta los siguientes esquemas de reacción y ejemplos.

Los esquemas pueden implicar el uso de grupos protectores selectivos durante la síntesis de los compuestos de la invención. Un experto en la técnica sería capaz de seleccionar el grupo protector apropiado para una reacción particular. Puede ser necesario incorporar estrategias de protección y desprotección para sustituyentes tales como los grupos amino, amido, ácido carboxílico e hidroxilo en los métodos de síntesis que se describen a continuación para sintetizar los compuestos de Fórmula I. Los métodos de protección y desprotección de dichos grupos son bien conocidos en la técnica y pueden encontrarse en T. Green, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 1991, 2a Edición, John Wiley & Sons, Nueva York.

Los esquemas de esta sección son representativos de métodos útiles para sintetizar los compuestos de la presente invención. No pretenden limitar de modo alguno el alcance de la invención.

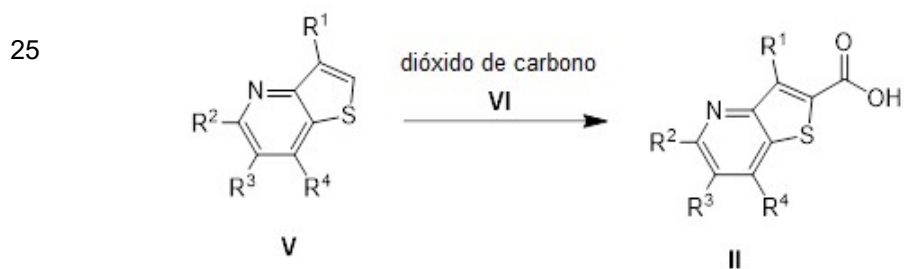
Esquema 1



Pueden prepararse compuestos de fórmula general I (Esquema 1) a partir de compuestos de fórmula general IV mediante procedimientos de desprotección convencionales. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos de fórmula general I (Esquema 1) a partir de compuestos de fórmula general IV donde Gp¹ es Cbz y Gp² es bencilo utilizando condiciones tales como HBr en ácido acético.

Pueden prepararse compuestos de fórmula general IV haciendo reaccionar aminas protegidas de fórmula general III con ácidos carboxílicos (o sal de los mismos) de fórmula general II mediante acoplamiento peptídico convencional tal como mediante el uso de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio en presencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida.

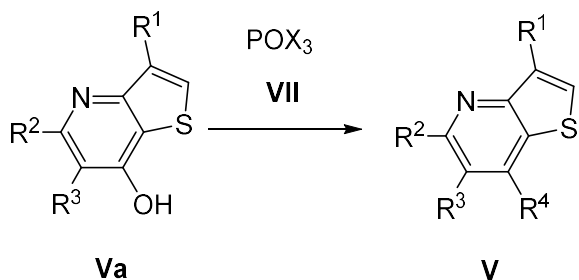
Esquema 2



Pueden obtenerse ácidos tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílicos (o sal de los mismos) de fórmula general II (Esquema 2) a partir de tieno[3,2-b]piridina de fórmula general V mediante desprotonación a baja temperatura utilizando una base tal como diisopropilamida de litio (LDA) en un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF) seguido de la adición de dióxido de carbono VI y permitiendo que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente.

Esquema 3

5

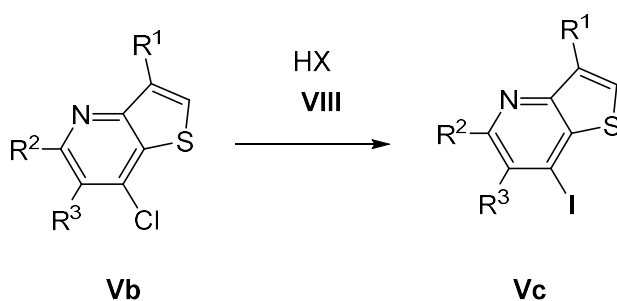


10

La tieno[3,2-b]piridina de fórmula general **V** donde R^4 es Cl, está disponible en el mercado. Puede obtenerse tieno[3,2-b]piridina de fórmula general **V**, donde R^4 es Br (Esquema 3) mediante tratamiento de compuesto **Va** con un reactivo tal como oxibromuro de fósforo(V) **VII** a temperatura elevada.

Esquema 4

15

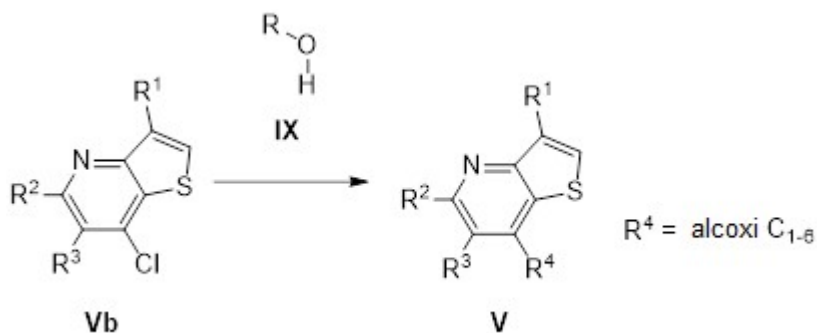


20

Puede obtenerse tieno[3,2-b]piridina de fórmula general **Vc** (Esquema 4), mediante tratamiento de compuesto **Vb** en condiciones de reacción tales como HI en agua a temperatura elevada.

Esquema 5

25

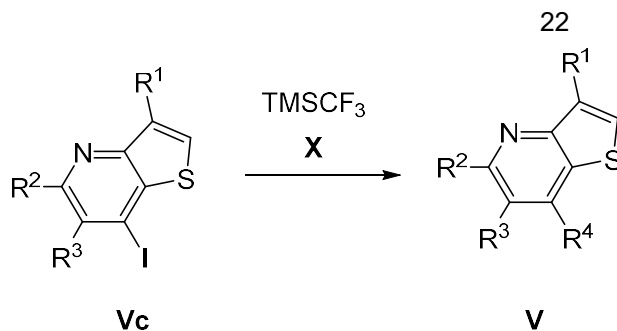


30

Puede obtenerse tieno[3,2-b]piridina de fórmula general **V** (Esquema 5), donde R^4 es alcoxi C_{1-6} , mediante tratamiento de compuesto **Vb** en condiciones de reacción tales como en presencia de un alcohol ROH **IX**, desprotonado por una base tal como sodio, a temperatura elevada.

Esquema 6

5

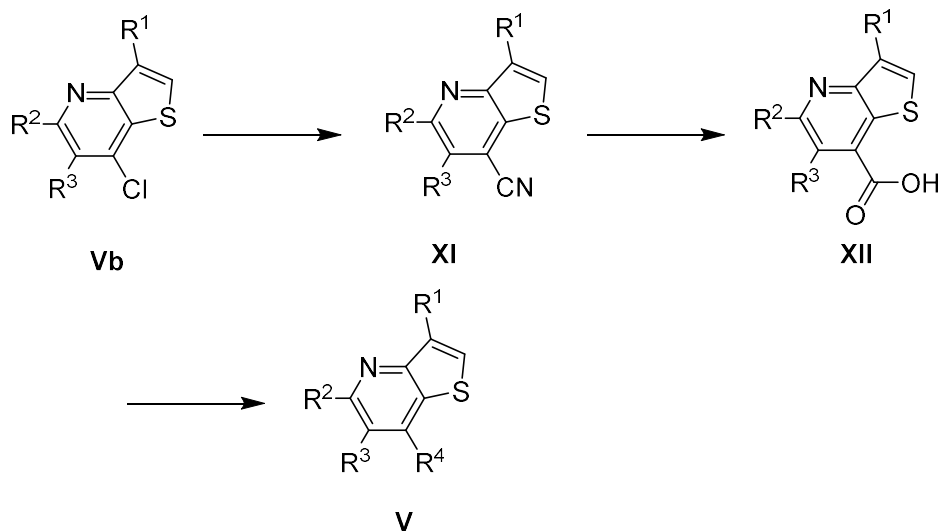


10

Puede obtenerse tieno[3,2-b]piridina de fórmula general **V** (Esquema 6), donde R^4 puede ser trifluorometilo como se describe en la fórmula general I, mediante tratamiento de compuesto **Vc**, en condiciones de reacción tales como en presencia de un catalizador metálico tal como yoduro de cobre, un reactivo tal como fluoruro de potasio y un precursor perfluorado tal como trimetil(trifluorometil)silano (TMSCF₃) **X**.

Esquema 7

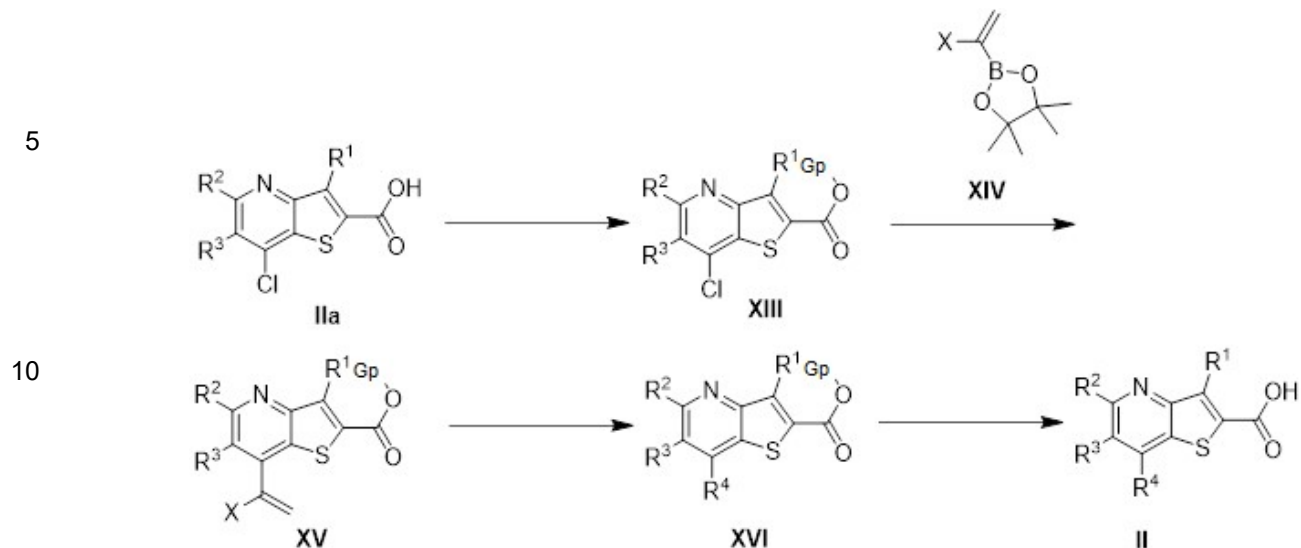
15



25

30

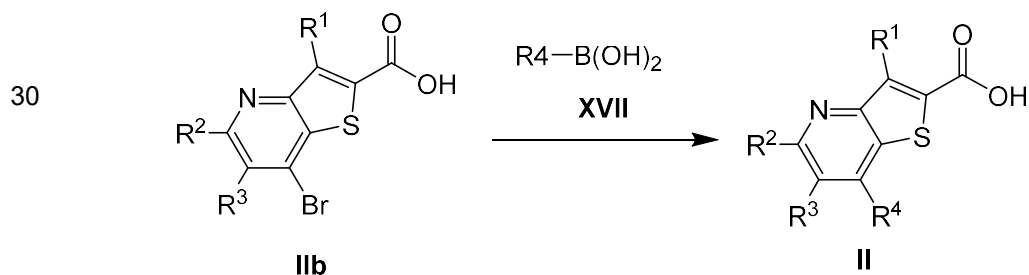
Puede obtenerse tieno[3,2-b]piridina de fórmula general **V** (Esquema 7), donde R^4 puede ser -CH₂-OH como se describe en la Fórmula general I, a partir de compuesto **XII**, mediante tratamiento con un agente reductor tal como borohidruro de sodio. Puede obtenerse compuesto **XII** a partir de compuesto **XI** en condiciones de reacción tales como ácido clorhídrico en metanol. Puede obtenerse compuesto **XI** a partir de compuesto **Vb** utilizando un reactivo tal como cianuro de cinc en presencia de catalizadores metálicos tales como [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano y bis(dibencildenacetona)paladio y cinc.

Esquema 8

15 Puede prepararse ácido tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico de fórmula general **II** (o sal del mismo), (Esquema 8), donde R^4 puede ser un etilo como se describe en la Fórmula general **I** a partir del éster correspondiente donde Gp puede ser metilo como en los compuestos de fórmula general **XVI** mediante hidrólisis en condiciones acuosas en una diversidad de condiciones conocidas por los químicos expertos en la técnica. Pueden obtenerse compuestos de fórmula general **XVI** a partir de compuestos de fórmula

20 general **XV**, donde X puede ser hidrógeno, en condiciones de reacción tales como hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono. Pueden obtenerse compuestos de fórmula general **XV** haciendo reaccionar compuestos de fórmula general **XIII** con reactivos de fórmula general **XIV** en presencia de un catalizador tal como [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano y una base tal como carbonato de potasio. Pueden obtenerse compuestos de fórmula

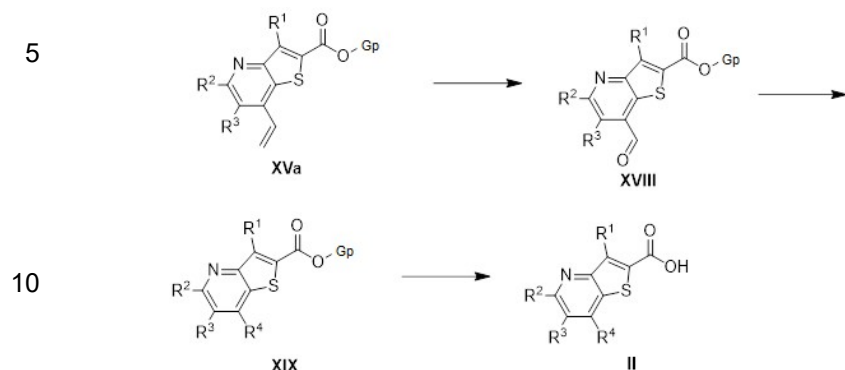
25 general **XIII**, donde Gp es metilo, a partir de compuestos de fórmula general **IIa** mediante tratamiento con un reactivo tal como cloruro de tionilo en metanol como disolvente.

Esquema 9

35 Pueden obtenerse compuestos de fórmula general **II** (o sal de los mismos) donde R^4 es como se ha descrito para la Fórmula **I** (Esquema 9), haciendo reaccionar compuestos de fórmula general **IIb**, con reactivos de fórmula general **XVII** en condiciones de reacción tales como en presencia de un catalizador

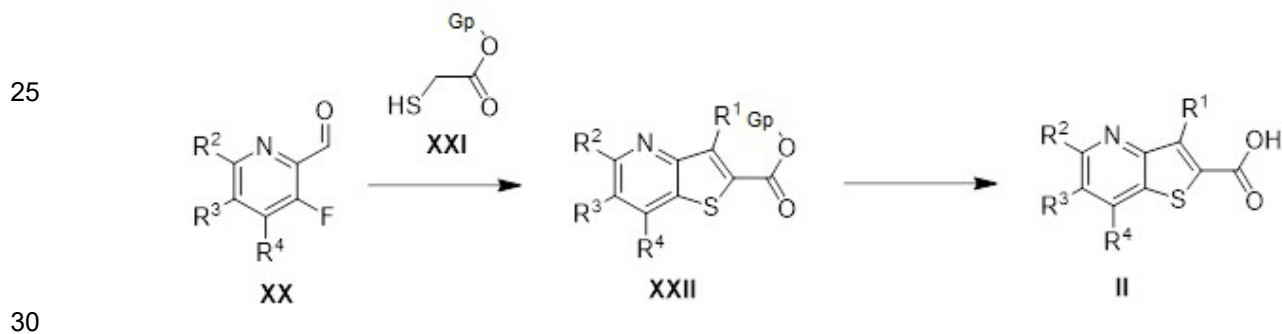
tal como [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano o [1,1'-Bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) y una base tal como carbonato de sodio.

Esquema 10



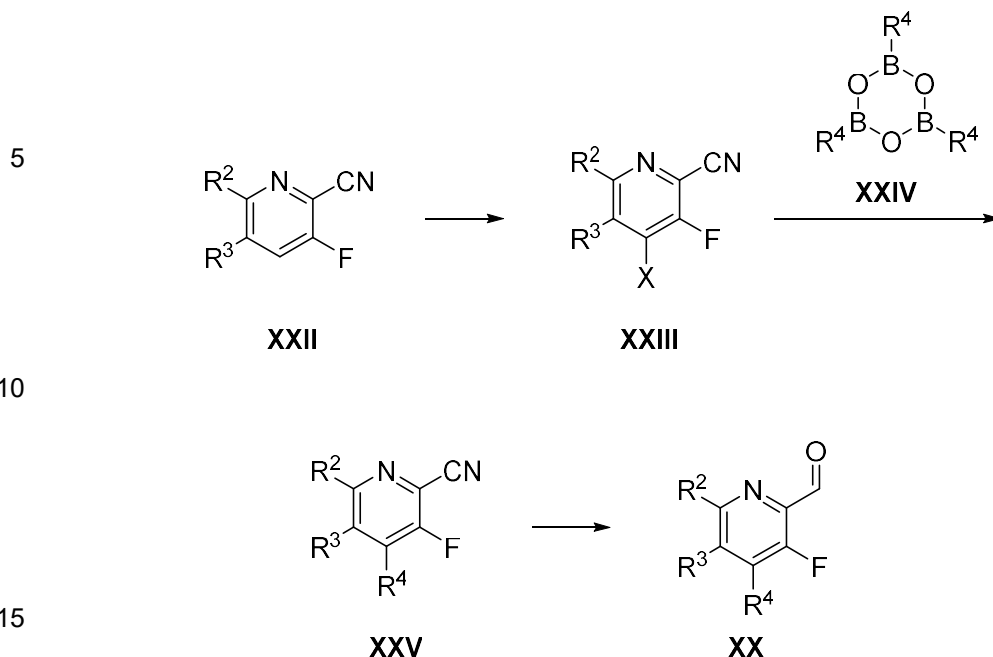
Puede prepararse ácido tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico (o sal del mismo) de fórmula general II (Esquema 10), donde R⁴ puede ser difluorometilo como se describe en la Fórmula general I, a partir del éster correspondiente donde Gp puede ser metilo como en los compuestos de fórmula general XIX mediante hidrólisis en condiciones acuosas en una diversidad de condiciones conocidas por los químicos expertos en la técnica. Pueden prepararse compuestos de fórmula general XIX, donde R⁴ puede ser difluorometilo, mediante tratamiento de un compuesto de fórmula general XVIII con reactivos tales como trifluoruro de (dietilamino)azufre. Pueden prepararse compuestos de fórmula general XVIII a partir de compuestos de fórmula general XVa, en presencia de ozono, seguido de tratamiento con un reactivo tal como trifenilfosfina.

Esquema 11



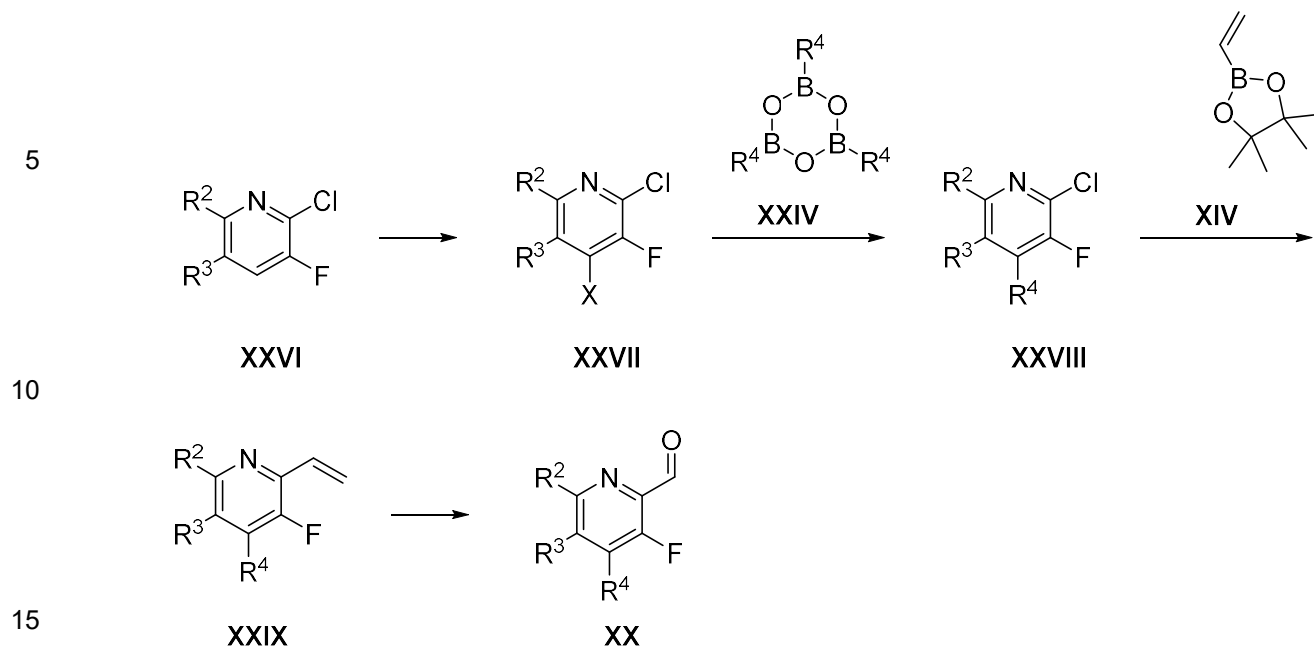
Puede prepararse ácido tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico de fórmula general II, donde R¹ es hidrógeno (o sal del mismo) (Esquema 11), a partir del éster correspondiente donde Gp puede ser metilo como en los compuestos de fórmula general XXII mediante hidrólisis en condiciones acuosas conocidas por los químicos expertos en la técnica. Pueden prepararse compuestos de fórmula general XXII mediante reacción de aldehídos de fórmula general XX con un reactivo de fórmula general XXI en presencia de una base tal como trietilamina.

Esquema 12



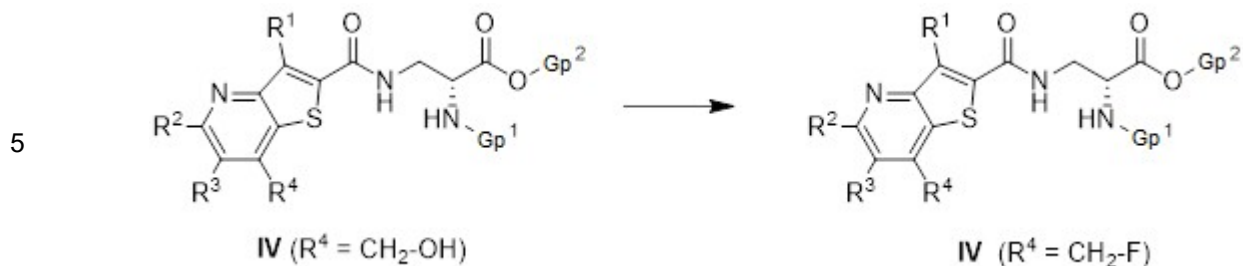
Pueden prepararse aldehídos de fórmula general **XX** (Esquema 12) a partir de compuestos de fórmula general **XXV** utilizando un reactivo reductor tal como hidruro de diisobutilaluminio. Pueden prepararse compuestos de fórmula general **XXV** a partir de compuestos de fórmula general **XXIII**, donde X es un halógeno tal como yodo, mediante reacción con un reactivo tal como **XXIV** en presencia de un catalizador tal como [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano y una base tal como fosfato de potasio. Pueden prepararse compuestos de fórmula general **XXIII** a partir de compuestos de fórmula general **XXII**, a través de desprotonación utilizando una base tal como diisopropilamida de litio seguida de la adición de una especie de halógeno electrófila, tal como yodo molecular.

Esquema 13



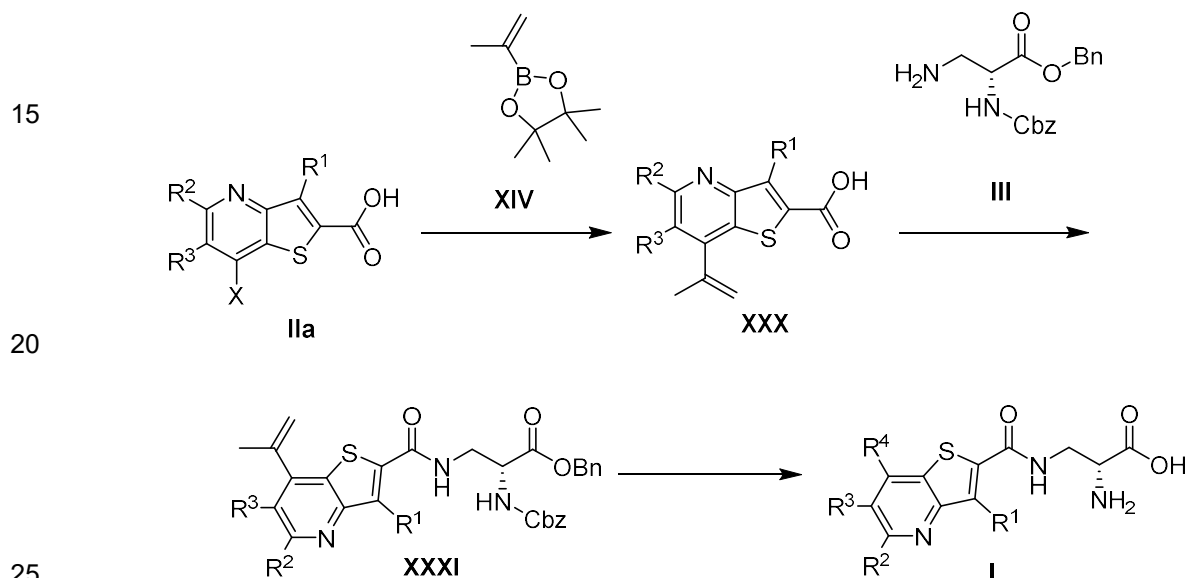
Pueden prepararse aldehídos de fórmula general **XX** (Esquema 13) a partir de compuestos de fórmula general **XXIX**, en condiciones de reacción tales como en presencia de ozono seguido de tratamiento con un reactivo tal como trifenilfosfina. Pueden obtenerse compuestos de fórmula general **XXIX** haciendo reaccionar compuestos de fórmula general **XXVIII** con reactivos de fórmula general **XIV** en presencia de un catalizador tal como [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano y una base tal como carbonato de potasio. Pueden prepararse compuestos de fórmula general **XXVIII** a partir de compuestos de fórmula general **XXVII**, donde X es un halógeno tal como yodo, mediante reacción con un reactivo tal como **XXIV** en presencia de un catalizador tal como [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano y una base tal como carbonato de potasio. Pueden prepararse compuestos de fórmula general **XXVII** a partir de compuestos de fórmula general **XXVI**, a través de desprotonación utilizando una base tal como diisopropilamida de litio seguida de la adición de una especie de halógeno electrófila tal como yodo molecular.

Esquema 14



10 Pueden prepararse compuestos de fórmula general **IV** (Esquema 14) donde $R^4 = -\text{CH}_2\text{F}$ a partir de compuestos de fórmula general **IV** donde $R^4 = -\text{CH}_2\text{OH}$ utilizando reactivos tales como trifluoruro de (dietilamino)azufre.

Esquema 15



25 Pueden prepararse compuestos de fórmula general **I** donde R^4 es isopropilo (Esquema 15) a partir de compuestos de fórmula general **XXXI** en condiciones de reacción tales como hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono. Pueden prepararse compuestos de fórmula general **XXXI** haciendo reaccionar aminas protegidas de fórmula general **III** con ácidos carboxílicos de fórmula general **XXX** mediante métodos convencionales de acoplamiento peptídico tales como el uso de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio en presencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida. Pueden obtenerse compuestos de fórmula general **XXX** haciendo reaccionar compuestos de fórmula general **IIa**, donde X es Cl o Br, respectivamente, con un reactivo de fórmula **XIV** en condiciones de reacción tales como en presencia de un catalizador tal como [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) y una base tal como carbonato de potasio.

b. Métodos generales

Métodos de LC-MS

Se obtuvieron datos analíticos de LC-MS utilizando uno de los métodos que se identifican a continuación.

Método AA: Se utilizó un Waters Acquity UPLC-MS. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m; 2.1x50 mm; temperatura de la columna: 60 °C; sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99.965:0.035) y B = acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (94.965:5:0.035); método: Elusión de gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 1.0 minutos y con un caudal de 1.2 mL/min.

Método BB: Se utilizó un Waters Acquity UPLC-MS. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m; 2.1x50 mm; temperatura de la columna: 60 °C; sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99.5:0.5) y B = acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (94.965:5:0.035); método: Elusión de gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 1.0 minutos y con un caudal de 1.2 mL/min.

HPLC preparativa

HPLC preparativa (Método A): Instrumento: Manipulador de líquidos Gilson GX-281, SHIMADZU LC-8A LCMS2010; Columna: YMC-Actus Triart C18 150*30 5 μ m; Fase móvil A: agua (HCl al 0.05% v/v); Fase móvil B: MeCN; Gradiente: B del 5% al 35% en 10 min y después mantener al 100% durante 3 min; Caudal (ml/min): 25; Temperatura de la columna: 35 °C y Longitud de Onda: 220nm 254nm

HPLC preparativa (Método B): Instrumento: Gilson GX-215, Bomba Gilson 322, Detector de UV Gilson 156; Columna: YMC-Actus Triart C18 150*30 5 μ m; Fase móvil A: agua (HCl al 0.05% v/v); Fase móvil B: MeCN; Gradiente: B del 0% al 28% en 10 min y después mantener al 100% durante 3 min; Caudal (ml/min): 25; Temperatura de la columna: 40 °C y Longitud de Onda: 220nm 254nm

HPLC preparativa (Método C): Instrumento: Manipulador de líquidos Gilson GX-281, Bomba Gilson 322, Detector de UV Gilson 156; Columna: Xtimate C18 150*25mm*5 μ m; Fase móvil A: agua (hidróxido de amoníaco al 0.05% v/v); Fase móvil B: MeCN; Gradiente: del 42% al 72% en 10 min y después mantener al 100% durante 2.5 min; Caudal (ml/min): 25; Temperatura de la columna: 25 °C y Longitud de Onda: 220nm 254nm

HPLC preparativa (Método D): Instrumento: Gilson GX-281, Bomba Gilson 322, Detector de UV Gilson 156; Columna: Géminis 150*25mm*5 μ m; Fase móvil A: agua (hidróxido de amoníaco al 0.05% v/v); Fase móvil B: MeCN; Gradiente: B del 52% al 82% en 10 min y después mantener al 100% durante 2 min; Caudal (ml/min): 25; Temperatura de la columna: 30 °C y Longitud de Onda: 220nm 254nm.

HPLC preparativa (Método E): Instrumento: Manipulador de líquidos Gilson GX-281, Bomba Gilson 322, Detector de UV Gilson 156; Columna: Xtimate C18 150*25mm*5 μ m; Fase móvil A: agua (hidróxido de amoníaco al 0.05% v/v); Fase móvil B: MeCN; Gradiente: B del 64% al 94% en 10 min y después mantener al 100% durante 2.5 min; Caudal (ml/min): 25; Temperatura de la columna: 25 °C y Longitud de Onda: 220nm 254nm.

HPLC preparativa (Método F): Instrumento: Manipulador de líquidos Gilson GX-281, Bomba Gilson 322, Detector de UV Gilson 156; Columna: Xtimate C18 150*25mm*5 μ m; Fase móvil A: agua (hidróxido de amoníaco al 0.05% v/v); Fase móvil B: MeCN; Gradiente: del 57% al 87% en 10 min y después mantener al 100% durante 2.5 min; Caudal (ml/min): 25; Temperatura de la columna: 25 °C y Longitud de Onda: 220nm 254nm.

HPLC preparativa (Método G): Instrumento: Manipulador de líquidos Gilson GX-215, Bomba Gilson 322, Detector de UV Gilson 156; Columna: DYA-5 C18 150*25mm*5µm; Fase móvil A: agua (HCl al 0.05% v/v); Fase móvil B: MeCN; Gradiente: B del 6% al 36% en 10 min y después mantener al 100% durante 3 min; Caudal (ml/min): 25; Temperatura de la columna: 35 °C y Longitud de Onda: 220nm 254nm.

- 5 HPLC preparativa (Método H): Instrumento: Gilson GX-281, Bomba Gilson 322, Detector de UV Gilson 156; Columna: Phenomenex Gemini C18 250*50*10µm; Fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ 10mM); Fase móvil B: MeCN; Gradiente: B del 10 % al 40 % en 11.2 min y mantener al 100 % durante 2.5 min; Caudal (ml/min): 22; Temperatura de la columna: 40 °C y Longitud de Onda: 220nm 254nm

- 10 HPLC preparativa (Método I): Instrumento: Manipulador de líquidos Gilson GX-281, Bomba Gilson 322, Detector de UV Gilson 156; Columna: Agela Durashell C18 150 mm × 25mm × 5µm; Fase móvil A: agua (FA al 0.225%, v/v); Fase móvil B: MeCN; Gradiente: B del 32% al 62% en 10 min, mantener al 100% durante 2 min; Caudal (ml/min): 25; Temperatura de la columna: 40 °C y Longitud de Onda: 220nm 254nm

- 15 HPLC preparativa (Método J): Instrumento: Gilson GX-281, Bomba Gilson 322, Detector de UV Gilson 156; Columna: Waters Xbridge 150*25*5µm; Fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ 10mM); Fase móvil B: MeCN; Gradiente: B del 40% al 66% en 8.4 min y después mantener al 100% durante 2 min; Caudal (ml/min): 25; Temperatura de la columna: 30 °C y Longitud de Onda: 220nm 254nm.

- 20 HPLC preparativa (Método K): Instrumento: Manipulador de líquidos Gilson GX-281, Bomba Gilson 322, Detector de UV Gilson 156; Columna: Agela ASB 150*25mm*5µm; Fase móvil A: agua (HCl al 0.05%); Fase móvil B: MeCN; Gradiente: B del 0% al 25% en 8 min y después mantener al 100% durante 0 min; Caudal (ml/min): 25; Temperatura de la columna: 40 °C y Longitud de Onda: 220nm 254nm.

- HPLC preparativa (Método L): Instrumento: Manipulador de líquidos Gilson GX-281, Bomba Gilson 322, Detector de UV Gilson 156; Columna: Agela ASB 150*25mm*5µm; Fase móvil A: agua (HCl al 0.05%); Fase móvil B: MeCN; Gradiente: B del 0% al 25% en 8 min y después mantener al 100% durante 0 min; Caudal (ml/min): 25; Temperatura de la columna: 40 °C y Longitud de Onda: 220nm 254nm.

- 25 HPLC preparativa (Método M): Instrumento: Manipulador de líquidos Gilson GX-281, Bomba Gilson 322, Detector de UV Gilson 156; Columna: Agela Durashell C18 150 mm × 25mm × 5µm; Fase móvil A: agua (FA al 0.225%, v/v); Fase móvil B: MeCN; Gradiente: B del 40% al 70% en 10 min, mantener al 100% durante 0 min; Caudal (ml/min): 25; Temperatura de la columna: 40 °C y Longitud de Onda: 220nm 254nm.

- 30 Se registraron espectros de ¹H RMN a 300, 400, 500 o 600 MHz en instrumentos Bruker Avance. Se utilizó TMS como patrón de referencia interno. Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en ppm. Las siguientes abreviaturas se utilizan para la multiplicidad de señales de RMN: s = singulete, d = doblete, t = triplete, c = cuarteto, q = quinteto, h = hepteto, dd = doble doblete, dt = doble triplete, dc = doble cuarteto, tt = triplete de tripletes, m = multiplete, s a = singulete ancho y a = señal ancha.

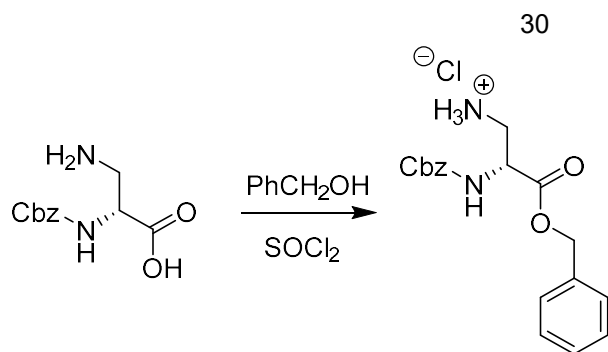
- 35 Las abreviaturas cumplen con la guía de estilo de la ACS: "*The ACS Style guide – A manual for authors and editors*" Janet S. Dodd, Ed. 1997, ISBN: 0841234620

c. Preparación de los intermedios

Intermedio 1

Cloruro de (R)-3-(benciloxi)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-oxopropan-1-aminio

5



10

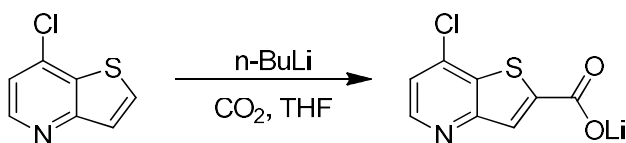
A fenilmetanol (56.0 mL) se le añadió cloruro de tionilo (2.1 g, 17.6 mmol) gota a gota a 28 °C. Tras completar la adición, se añadió ácido (R)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoico (3.8 g, 15.9 mmol) en varias porciones y la reacción se agitó durante 24 horas a 28 °C. El exceso de alcohol bencílico se retiró a 80 °C/2 kPa (0.02 bar) y el residuo se agitó en ciclohexano (35 mL) durante 16 horas. La filtración y trituración de la torta de filtro con MTBE (50 mL) proporcionó el compuesto de título (3.0 g).

LCMS (MH⁺): (m/z) = 329.2, *t_R* (min, Método AA)= 0.52.

Intermedio 2

15

7-Clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de litio



20

A una solución de 7-clorotieno[3,2-*b*]piridina (10.0 g, 58.9 mmol) en THF (150 mL) se le añadió gota a gota n-butil-litio (n-BuLi) (2.5 M en hexano, 23.6 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Después se hizo burbujear dióxido de carbono gaseoso (103.42 kPa (15psi)) a través de la solución de reacción y se dejó que la mezcla se calentase a 20 °C durante un período de 16 horas. La mezcla se diluyó con THF (20 mL) y se filtró. La torta filtrada se recogió y se secó para proporcionar 7-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de litio (12 g).

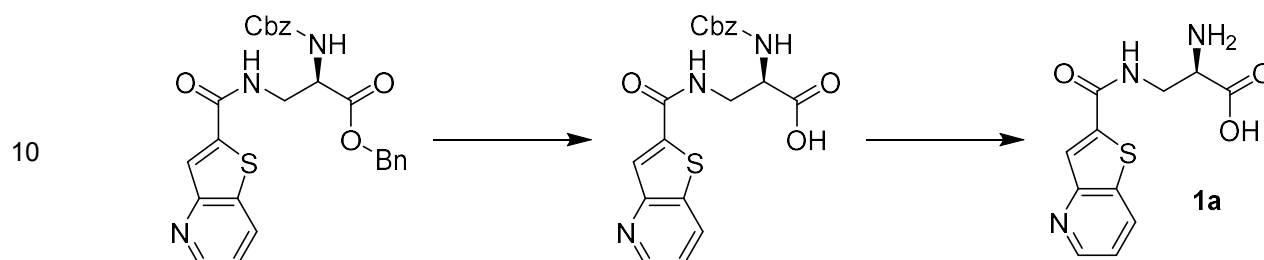
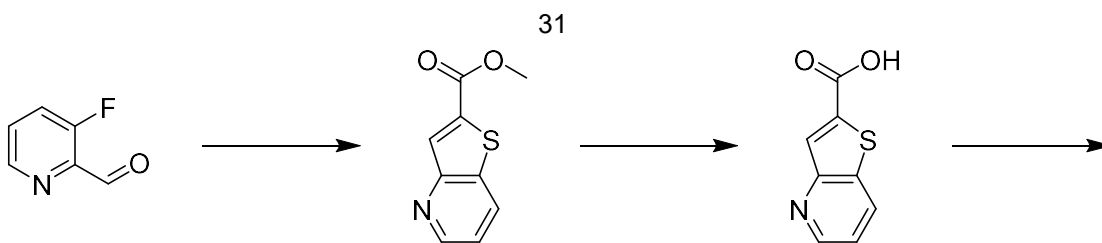
25

d. Preparación de compuestos ejemplificados de la invención

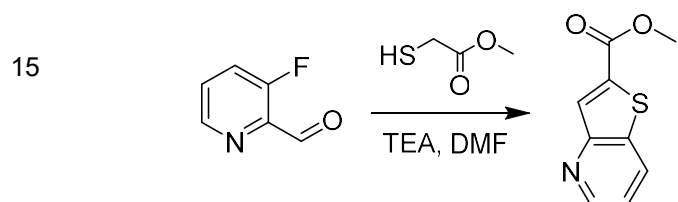
Compuesto 1a

Ácido (R)-2-amino-3-[[7-tieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonil]amino]propanoico El esquema global de síntesis para la preparación de ácido (R)-2-amino-3-[[7-tieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonil]amino]propanoico se muestra a continuación.

30



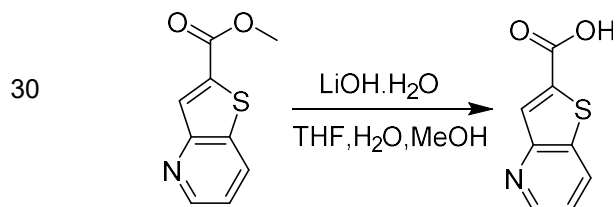
Paso 1: tieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de metilo



20 A una mezcla de 3-fluoropicolinaldehído (500 mg, 4.0 mmol) y 2-mercaptoacetato de metilo (830 mg, 7.82 mmol, 0.7 mL) en dimetilformamida (DMF) (10 mL) se le añadió trietilamina (TEA) (1.1 mL) a 20 °C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (Éter de petróleo: Acetato de etilo = 0~30%) para proporcionar tieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de metilo (620 mg).

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (dd, J=4.50, 1.37 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=0.78 Hz, 1 H), 8.19-8.21 (m, 1 H), 7.35 (dd, J=8.22, 4.50 Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H).

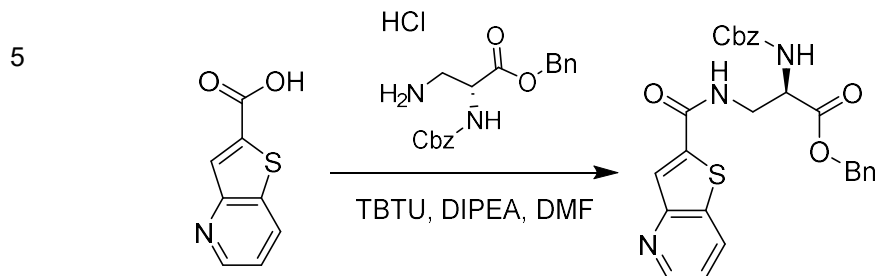
Paso 2: ácido tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico



35 Una mezcla de tieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de metilo (200 mg, 1.04 mmol) y LiOH·H₂O (87 mg, 2.1 mmol) en MeOH (2 mL), tetrahydrofurano (THF) (2 mL) y H₂O (2 mL) se agitó a 25 °C durante 16h. La mezcla se extrajo con *tert*-butil metil éter (MTBE) (5 mL x 2). La fase acuosa se ajustó a pH = 3~4 con HCl (2M, 1 mL). El precipitado se filtró. La torta de filtro se secó para proporcionar ácido tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico (160 mg).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.77 (dd, $J=4.27, 1.25$ Hz, 1 H), 8.56 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.51 (dd, $J=8.28, 4.52$ Hz, 1 H).

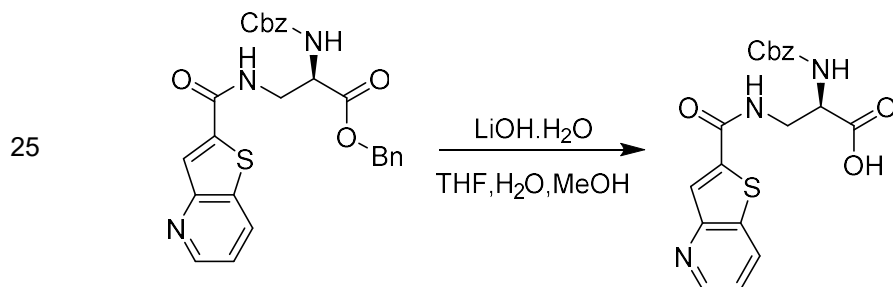
Paso 3: (R)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo



Una mezcla de ácido tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico (160 mg, 0.9 mmol), 3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (R)-bencilo (326 mg, sal HCl), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (430 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0.8 mL) en DMF (5 mL) se agitó a 25 °C durante 15h. La mezcla se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (Éter de petróleo: Acetato de etilo = 0~80%) para proporcionar (R)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo (300 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (dd, $J=4.41, 1.32$ Hz, 1 H), 8.17 (d, $J=8.16$ Hz, 1 H), 8.03 - 8.03 (m, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.23 - 7.36 (m, 12 H), 6.03-6.05 (m, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 4.62-4.63 (m, 1 H), 3.80 - 4.00 (m, 2 H).

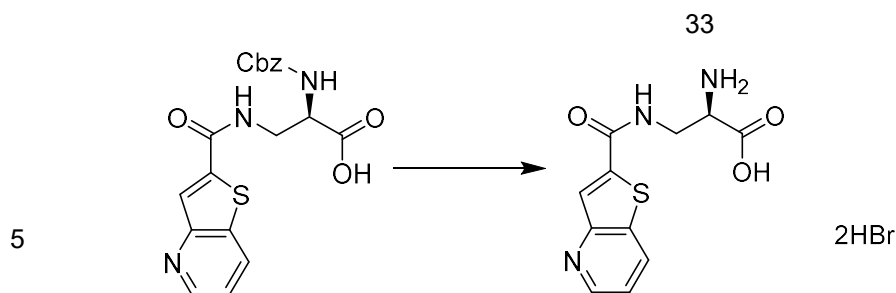
Paso 4: Ácido (R)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoico



Una mezcla de compuesto (R)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo (100 mg, 204.27 μmol) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (17 mg) en THF (2 mL), H_2O (2 mL) y MeOH (2 mL) se agitó a 25 °C durante 15h. La mezcla se extrajo con MTBE (5 mL x 2). La fase acuosa se ajustó a pH = 3~4 con HCl (2M, 1.5 mL). El precipitado se filtró. La torta de filtro se secó para proporcionar ácido (R)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoico (45 mg).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.01-9.04 (m, 1 H), 8.74 (dd, $J=4.52, 1.51$ Hz, 1 H), 8.53 (d, $J=7.53$ Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.6-7.62 (m, 1 H), 7.46 (dd, $J=8.28, 4.52$ Hz, 1 H), 7.23 - 7.38 (m, 5 H), 4.97 - 5.10 (m, 2 H), 4.24 - 4.35 (m, 1 H), 3.51 - 3.75 (m, 2 H).

Paso 5: Ácido (R)-2-amino-3-[[7-tieno[3,2-b]piridin-2-carbonil]amino]propanoico



Una mezcla de compuesto ácido (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico (40 mg, 0.10 mmol) y HBr (2 mL, al 33% en ácido acético) se agitó a 25 °C durante 1h. La mezcla se diluyó con MTBE (3 mL) y se decantó con MTBE (3 mL x 3). El producto se liofilizó para proporcionar ácido (*R*)-2-amino-3-(tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico en forma de sal con moléculas de ácido bromhídrico (28 mg).

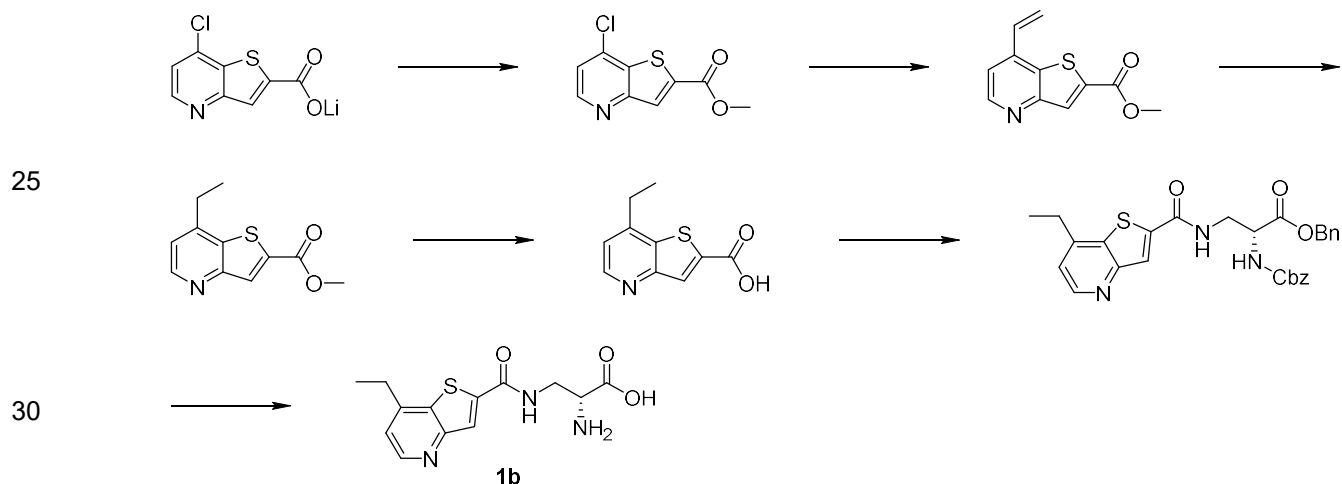
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.29-9.31 (m, 1 H), 8.84 (d, *J*=4.52 Hz, 1 H), 8.71-8.73 (m, 1 H), 8.38-8.39 (m, 3 H), 8.33 (s, 1 H), 7.61 (dd, *J*=7.28, 4.77 Hz, 1 H), 4.13 - 4.22 (m, 1 H), 3.79 - 3.88 (m, 1 H), 3.70 - 3.79 (m, 1 H).

LCMS (MH⁺): *m/z* = 266.1, *t_R* (min, Método BB) = 0.16.

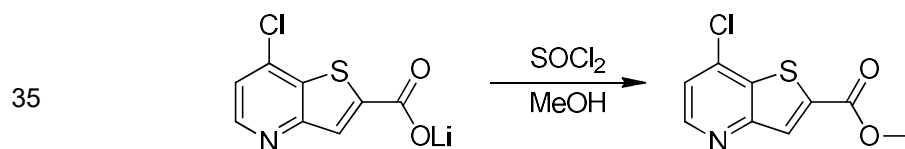
[α]_D²⁰ = -20.0, (c = 2.0 mg/mL, CH₃OH)

Compuesto 1b

Ácido (*R*)-2-amino-3-[(7-etiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonil)amino]propanoico El esquema global de síntesis para la preparación de ácido (*R*)-2-amino-3-[(7-etiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonil)amino]propanoico se muestra a continuación.



Paso 1: 7-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo



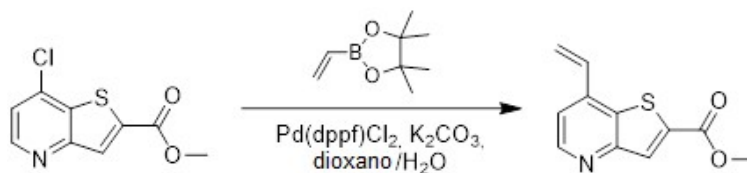
A una solución de 7-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de litio (0.5 g, 2.28 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió SOCl₂ (813 mg, 6.83 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 39 horas. La

mezcla se concentró para proporcionar 7-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (0.5 g, rendimiento del 75%) en forma de sal HCl.

LC-MS: $t_R = 0.844$ min, $m/z = 227.9$ $[M + H]^+$.

Paso 2: 7-viniltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo

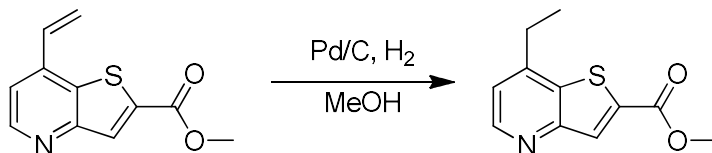
5



10 A una solución de 7-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (1.2 g, 5.27 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (974 mg, 6.32 mmol) en dioxano (15 mL) y H₂O (1.5 mL) se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (Pd(dppf)Cl₂) (386 mg, 0.53 mmol) y K₂CO₃ (2.19 g, 15.81 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL) y se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (20 mL x 3) y las capas orgánicas
15 combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante Combi Flash (éter de petróleo: EtOAc con EtOAc del 0 al 20%) para proporcionar 7-viniltieno[3,2-*b*]piridina 2-carboxilato de metilo (920 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 4.00 (s, 3H).

20 **Paso 3:** 7-etiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo

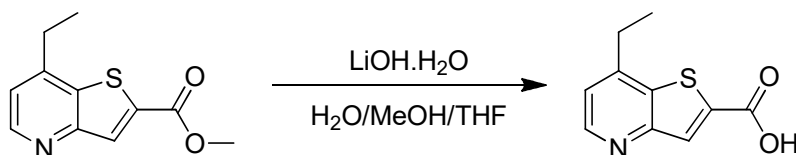


25 A una solución de 7-viniltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (0.17 g, 0.78 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió Pd/C (30 mg, 10% de Pd, 50% de agua) en N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó en H₂ (globo) a 10 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 7-etiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (0.1 g).

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.93 (c, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

Paso 4: Ácido 7-etiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico

35

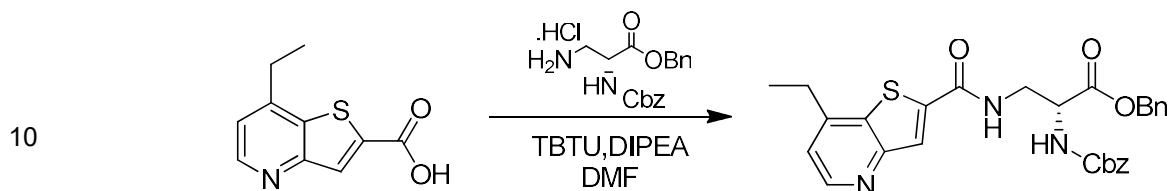


A una solución de 7-etiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (0.1 g, 0.45 mmol) en una mezcla de MeOH (4 mL), H₂O (2 mL) y THF (4 mL) se le añadió LiOH·H₂O (38 mg, 0.90 mmol). La mezcla se agitó

a 10 °C durante 16 horas. Se usó HCl acuoso para ajustar el pH a 3. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar ácido 7-etiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (150 mg).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.90 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.23 (c, J = 7.6 Hz, 2H), 1.49 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

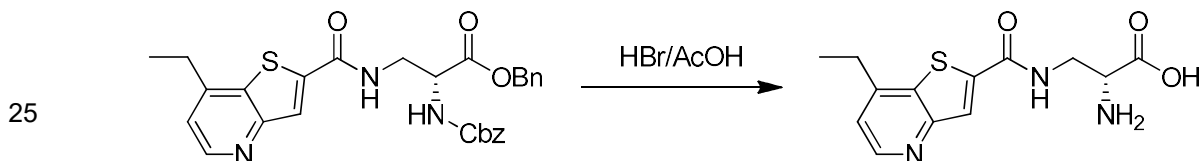
- 5 **Paso 5:** 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-etiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo



A una solución de ácido 7-etiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (0.09 g) y 3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (*R*)-bencilo (171 mg, 0.52 mmol, sal HCl) en DMF (10 mL) se le añadió tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (209 mg, 0.65 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (169 mg, 1.30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL $\times$ 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc con EtOAc del 0% al 100%) para proporcionar 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-etiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (70 mg).

LC-MS: t_R = 0.911 min, m/z = 518.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Paso 6: ácido (*R*)-2-amino-3-[[7-etiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonil]amino]propanoico



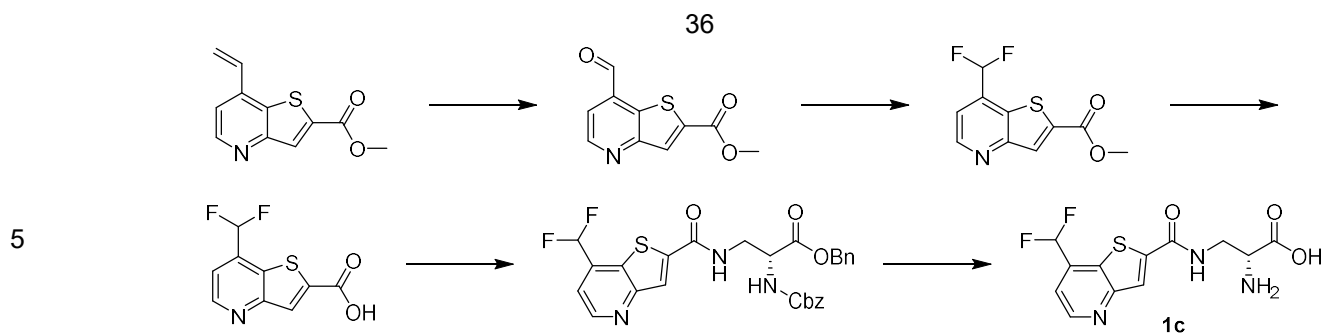
Una solución de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-etiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (70 mg, 0.14 mmol) en HBr al 30% en AcOH (2 mL) se calentó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se añadió AcOH (2 mL). El precipitado de color amarillo claro formado se recogió mediante filtración, se lavó con AcOH (2 mL) y se secó para proporcionar ácido (*R*)-2-amino-3-(7-etiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico (23 mg) en forma de sal HBr.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.35 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.43-8.33 (m, 4H), 7.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.00 (c, J = 7.6 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

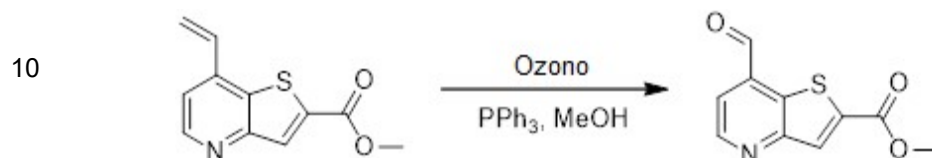
LCMS (MH $^+$): m/z = 294, t_R (min, Método BB) = 0.24. $[\alpha]^{20}_D$ = -2.0 (c = 1.0 mg/mL, CH_3OH).

Compuesto 1c

Ácido (*R*)-2-amino-3-[[7-(difluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonil]amino]propanoico El esquema global de síntesis para la preparación de ácido (*R*)-2-amino-3-[[7-(difluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonil]amino]propanoico se muestra a continuación.



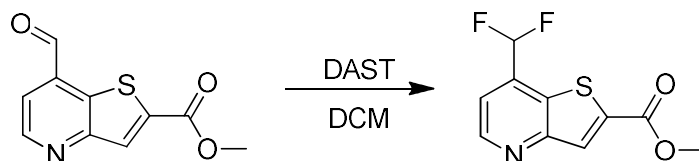
Paso 1: 7-Formiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de metilo



Se burbujó ozono a una solución de 7-viniltieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de metilo (700 mg, 3.19 mmol) en MeOH (30 mL) a -78 °C durante 10 min, después la mezcla se calentó a 25 °C. Se añadió PPh₃ (1.26 g, 4.79 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante CombiFlash (éter de petróleo: EtOAc con EtOAc del 0 al 30%) para proporcionar 7-formiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de metilo (550 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.35 (s, 1H), 9.10 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H).

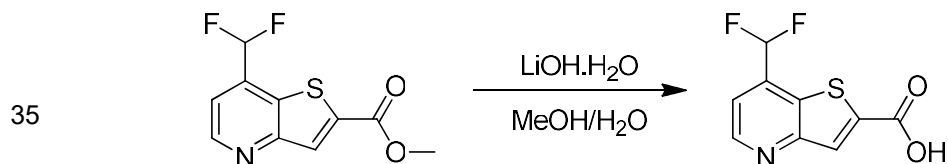
Paso 2: 7-(Difluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de metilo



A una solución de 7-formiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de metilo (550 mg, 2.49 mmol) en diclorometano (DCM) (15 mL) se le añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (602 mg, 3.74 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con agua (0.5 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante CombiFlash (éter de petróleo: EtOAc con EtOAc del 0 al 30%) para proporcionar 7-(difluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de metilo (350 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.17 - 6.73 (t, 1H), 4.01 (s, 3H).

Paso 3: ácido 7-(difluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico

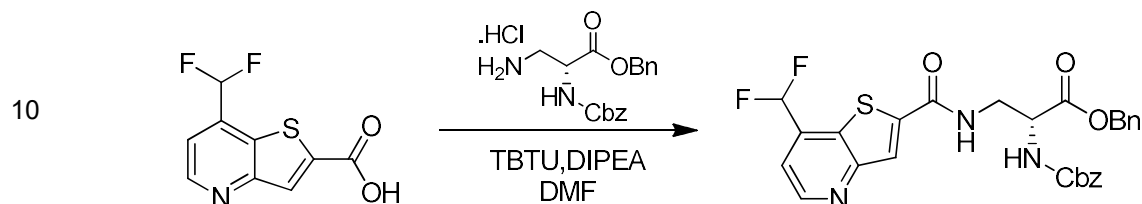


A una solución de 7-(difluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de metilo (440 mg, 1.81 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió LiOH.H₂O (228 mg, 5.43 mmol) disuelto en agua (1 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL)

y se lavó con EtOAc (10 mL), la capa orgánica se desechó. La capa acuosa se acidificó con HCl 2N (2 mL) y el precipitado se recogió para proporcionar ácido 7-(difluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico (320 mg).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.32 (m, 1H).

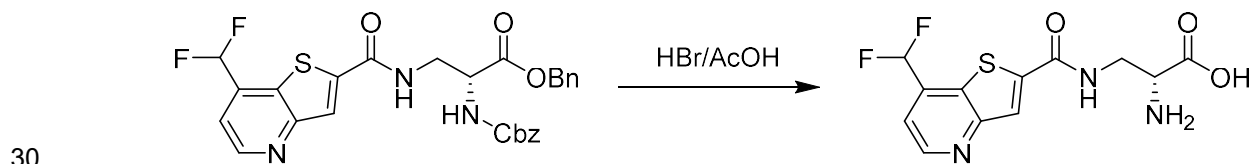
Paso 4: 2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(difluorometil)tieno [3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo



A una solución de ácido 7-(difluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico (320 mg, 1.40 mmol) y 3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (*R*)-bencilo (511 mg, 1.40 mmol, sal HCl) en DMF (8 mL) se le añadió tetrafluoroborato de *O*-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (674 mg, 2.10 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (543 mg, 4.20 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL) y salmuera (20 mL) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante Combi Flash (éter de petróleo: EtOAc con EtOAc del 0 al 60%) para proporcionar 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(difluorometil)tieno[3,2-b] piridina -2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (600 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 10H), 6.91 (t, 1H), 6.05 (d a, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.68 - 4.59 (m, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 1H).

Paso 5: Preparación de ácido (*R*)-2-amino-3-[[7-(difluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-carbonil]amino]propanoico



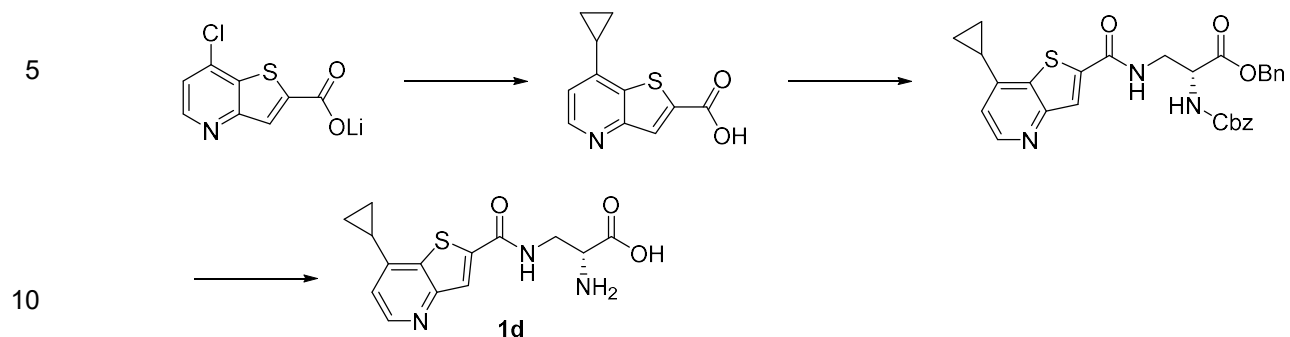
Una mezcla de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(difluorometil)tieno [3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (200 mg, 0.37 mmol) en HBr al 33% en AcOH (4 mL) se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método A) para proporcionar ácido (*R*)-2-amino-3-(7-(difluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoico (86 mg) en forma de sal HCl.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.58 (t a, J =6.0 Hz, 1H), 8.91 (d, J =4.8 Hz, 1H), 8.66-8.58 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 7.69 (d, J =4.8 Hz, 1H), 7.47 (t, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 3.94 - 3.76 (m, 2H).

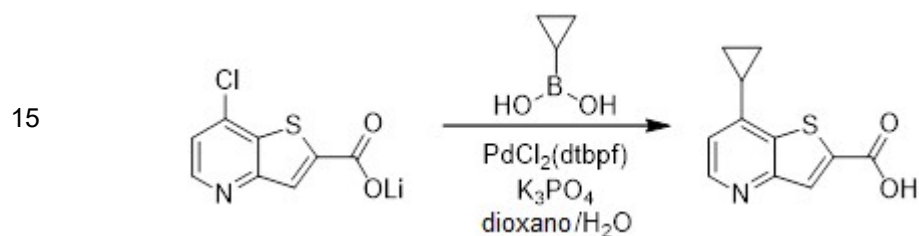
LCMS (MH⁺): m/z = 316.2, t_R (min, Método BB) = 0.29, $[\alpha]^{20}_D$ = -6.5, (c = 2 mg/mL, DMSO).

Compuesto 1d

Ácido (R)-2-amino-3-[(7-ciclopropiltieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico El esquema global de síntesis para la preparación de ácido (R)-2-amino-3-[(7-ciclopropiltieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico se muestra a continuación.

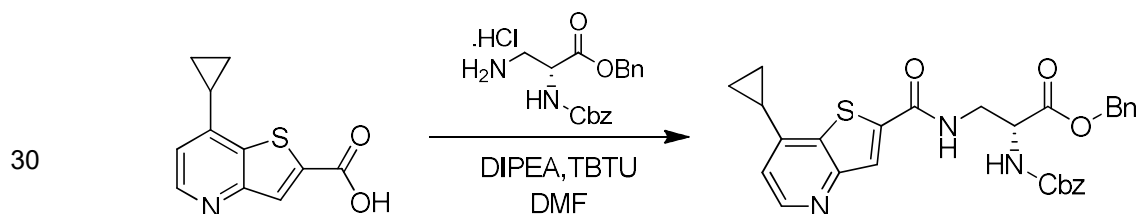


Paso 1: ácido 7-ciclopropiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico



Una mezcla de 7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de litio (500 mg, 2.46 mmol), ácido ciclopropilborónico (423 mg, 4.92 mmol) y K_3PO_4 (1.04 g, 4.92 mmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (2 mL) se agitó en condiciones de N_2 . Después se añadió $PdCl_2(dtbpf)$ (80 mg, 0.123 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La fase orgánica se descartó, se ajustó el pH (4~5) de la fase acuosa mediante HCl ac (3M) y se concentró para producir ácido 7-ciclopropiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico (700 mg).

Paso 2: (R)-2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-ciclopropiltieno [3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo

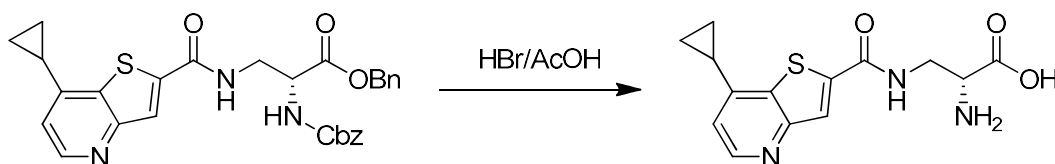


Una mezcla de ácido 7-ciclopropiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico (650 mg, 2.89 mmol), (R)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de bencilo (1.05 g, 2.89 mmol, sal HCl), N,N-diisopropiletilamina (1.12 g, 8.67 mmol) y tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1.39 g, 4.34 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a 30 °C durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mLx3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante combiFlash (Acetato de etilo: Éter de petróleo = 0 ~ 50%) para proporcionar (R)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-ciclopropiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo (260 mg).

^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (a, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (d a, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 10H), 7.04 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 5.06 (m, 2H), 4.47 - 4.42 (m, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 2H), 2.10 - 2.18 (m, 1H), 1.24 - 1.17 (m, 2H), 1.05 - 0.96 (m, 2H).

Paso 3: Ácido (R)-2-amino-3-[(7-ciclopropiltieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico

5



Una mezcla de (R)-2-(((benziloxy)carbonyl)amino)-3-(7-ciclopropiltieno [3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo (80.0 mg, 0.15 mmol) en HBr/AcOH (3 mL, 33%) se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró en el vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método B) para proporcionar ácido (R)-2-amino-3-(7-ciclopropiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoico (15 mg) en forma de sal HCl.

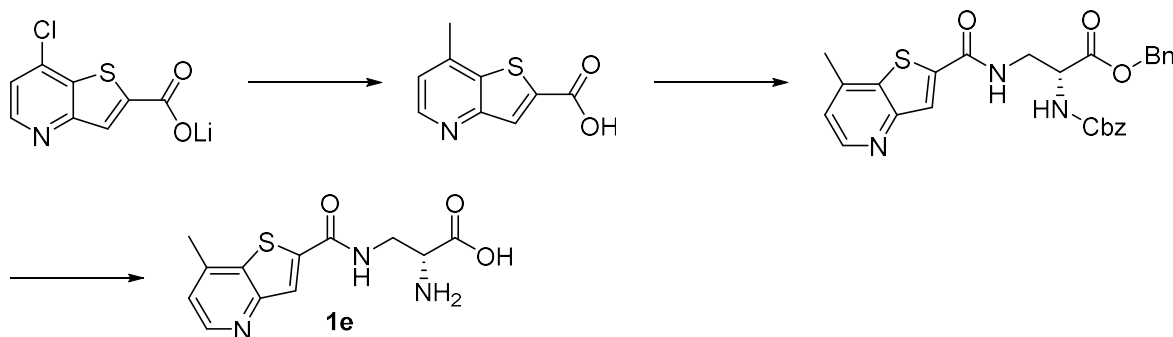
^1H RMN (400MHz, D $_2$ O) δ 8.59 - 8.52 (m, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.85 (dd, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.45 (dd, 2H), 1.24 - 1.14 (m, 2H).

LCMS (MH $^+$): m/z = 306.2, tR (min, Método BB) = 0.22. $[\alpha]^{20}_D = 12.0$ ($c = 0.25\text{mg/mL}$, CH $_3$ OH).

Compuesto 1e

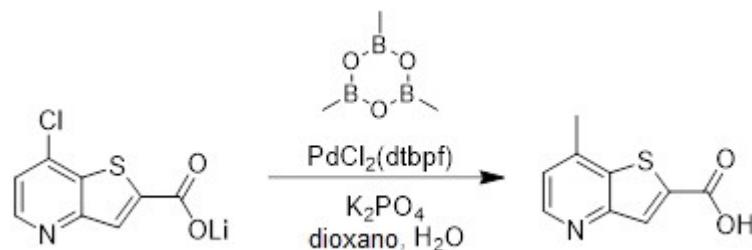
Ácido (R)-2-amino-3-[(7-metiltieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico El esquema global de síntesis para la preparación de ácido (R)-2-amino-3-[(7-metiltieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico se muestra a continuación.

25



Paso 1: Ácido 7-metiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico

30



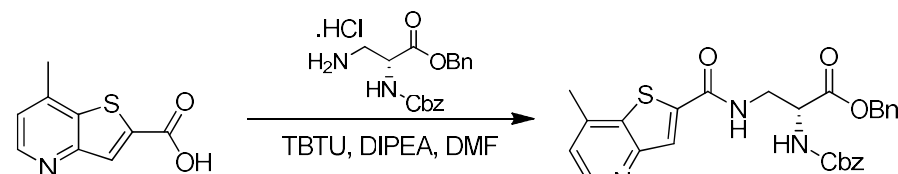
35

Una mezcla de 7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de litio (300 mg, 1.37 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (344 mg, 2.74 mmol, 0.4 mL), PdCl $_2$ (dtbpf) (90 mg, 0.14 mmol) y K $_3$ PO $_4$ (727 mg, 3.43 mmol) en H $_2$ O (4 mL) y dioxano (12 mL) en un tubo sellado se calentó a 80 °C durante 16 horas en N $_2$. La mezcla se filtró. La fase acuosa se ajustó a pH = 3~4 con HCl (2M, 4 mL). La mezcla se concentró

para proporcionar ácido 7-metiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico (260 mg). El producto en bruto se usó para el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

Paso 2: 2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo

5



Una mezcla de ácido 7-metiltieno[3,2-

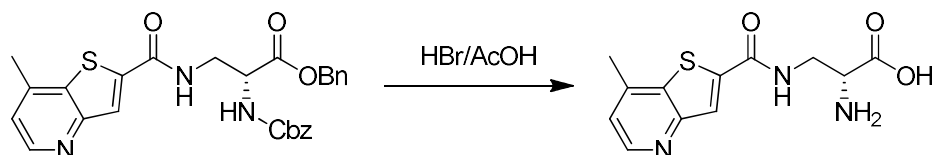
b]piridin-2-carboxílico (260 mg, 1.35 mmol),

3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (*R*)-bencilo (491 mg, 1.35 mmol, sal HCl), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (648 mg, 2.02 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (870 mg, 6.73 mmol, 1 mL) en DMF (10 mL) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método C) para proporcionar 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-b]piridina -2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (280 mg).

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 11H), 7.13 (d, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.69 - 4.56 (m, 1H), 4.01 - 3.80 (m, 2H), 2.58 (s, 3H).

Paso 3: Ácido (*R*)-2-amino-3-[(7-metiltieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico

20



Una mezcla de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-b]piridina -2-

carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (100 mg, 0.20 mmol) y HBr/AcOH (3 mL, 33%) se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con MTBE (3 mL) y H₂O (3 mL). La fase acuosa se extrajo con MTBE (3 mL x 2). La fase acuosa se liofilizó para proporcionar ácido (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoico (50 mg) en forma de sal HBr.

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.42 (s a, 1H), 8.91 - 8.80 (m, 1H), 8.54 - 8.32 (m, 4H), 7.61 (s a, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.90 - 3.69 (m, 2H), 2.71 (s, 3H).

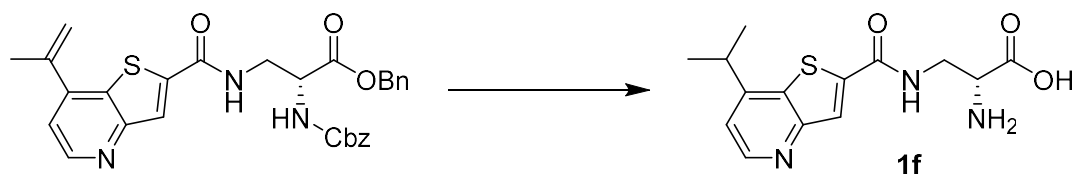
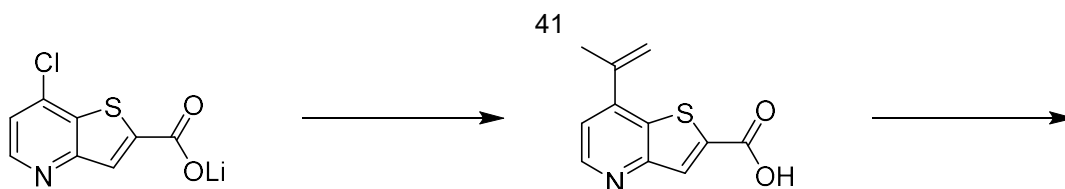
LCMS (MH⁺): *m/z* = 280.1, *t_R* (min, Método BB) = 0.17.

[α]_D²⁰ = -11.0, (c = 1.0 mg/mL, CH₃OH).

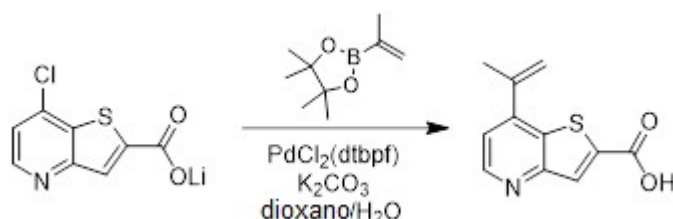
Compuesto 1f

Ácido (*R*)-2-amino-3-[(7-isopropiltieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico El esquema global de síntesis para la preparación de ácido (*R*)-2-amino-3-[(7-isopropiltieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico se muestra a continuación.

35



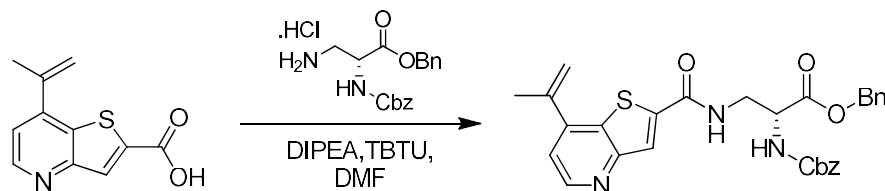
Paso 1: ácido 7-(prop-1-en-2-il)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico



Una mezcla de 7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de litio (300 mg, 1.37 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (230 mg, 1.37 mmol), PdCl₂(dtbpf) (10 mg, 0.01 mmol) y K₂CO₃ (189 mg, 1.37 mmol) en dioxano (25 mL) y H₂O (5 mL) se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La fase acuosa se ajustó a pH (4~5) mediante HCl ac (3 M) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. Se obtuvo el producto ácido 7-(prop-1-en-2-il)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico (160 mg) y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 2.23 (s, 3H).

Paso 2: 2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(prop-1-en-2-il)tieno [3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo

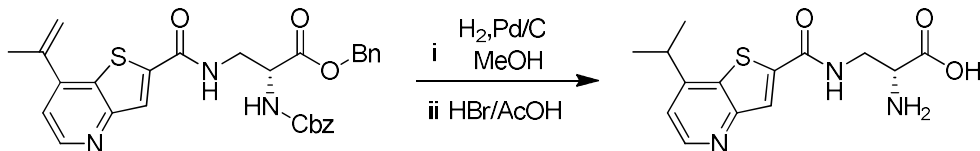


Una mezcla de ácido 7-(prop-1-en-2-il)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico (150 mg, 0.69 mmol), 3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (*R*)-bencilo (225 mg, 0.62 mmol, sal HCl), *N,N*-diisopropiletilamina (442 mg, 3.42 mmol) y tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (329 mg, 1.03 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a 30 °C durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x 3 veces), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó

mediante HPLC preparativa (Método D) para producir 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(prop-1-en-2-il)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoato de (R)-bencilo (93 mg).

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 8.72 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 11H), 5.73 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 2H), 2.27 (s, 3H).

5 **Paso 3:** Ácido (R)-2-amino-3-[(7-isopropiltieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico



10 A una solución de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(prop-1-en-2-il)tieno [3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoato de (R)-bencilo (90 mg, 0.170 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió Pd/C (10% de Pd, 50% de agua, 100 mg) en N_2 . La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó en H_2 (344.74 kPa (50 psi)) a 25 °C durante 16 horas, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se transfirió a HBr/AcOH (2 mL, 33%) y se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla se
15 concentró. El residuo se lavó con MTBE (5 mL) y se filtró para proporcionar ácido (R)-2-amino-3- (7-isopropiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoico (25 mg) en forma de sal HBr.

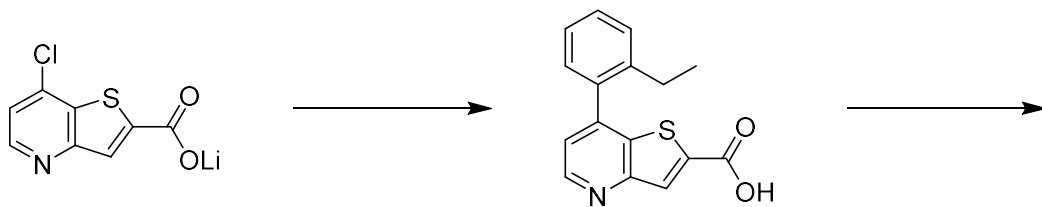
^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.26 (a, 1H), 8.77 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.44 - 8.35 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.49 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.88 - 3.72 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 1.38 (d, $J=6.8$ Hz, 6H).

LCMS (MH $^+$): m/z = 308, t_R (min, Método BB) = 0.28, $[\alpha]^{20}_D = -3.1$ (c = 0.96 mg/mL, CH_3OH).

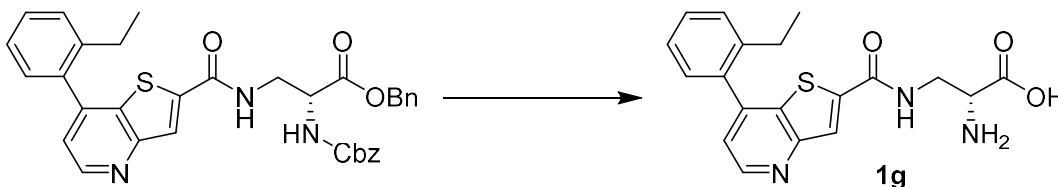
20 **Compuesto 1g**

Ácido (R)-2-amino-3-[[7-(2-etilfenil)tieno[3,2-b]piridin-2-carbonil]amino]propanoico El esquema global de síntesis para la preparación de ácido (R)-2-amino-3-[[7-(2-etilfenil)tieno[3,2-b]piridin-2-carbonil]amino]propanoico se muestra a continuación.

25

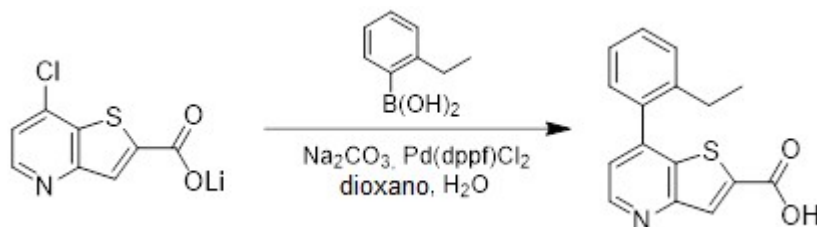


30



Paso 1: Ácido 7-(2-etilfenil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico

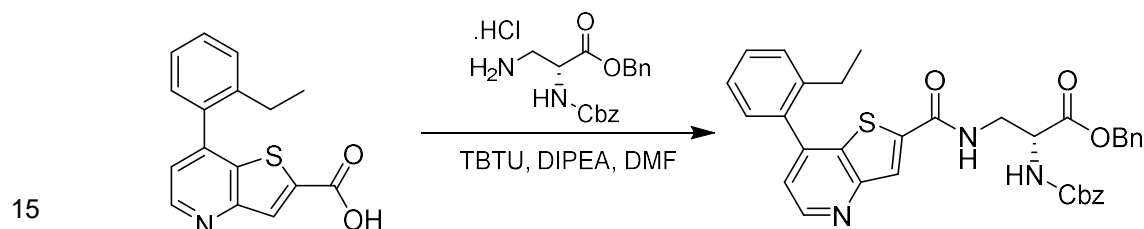
35



Se desgasificaron 7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de litio (1.0 g, 4.55 mmol), ácido (2-etilfenil)borónico (1.16 g, 7.74 mmol), Na₂CO₃ (1.45 g, 13.6 mmol) y el Pd(dppf)Cl₂ (333 mg, 0.46 mmol) en H₂O (10 mL) y dioxano (20 mL) y después se calentaron a 110 °C durante 16 horas en N₂. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2). La fase acuosa se ajustó a pH = 3~4 con HCl (2M, 5 mL). El precipitado se filtró y secó para proporcionar ácido 7-(2-etilfenil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico (700 mg).

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 2.45-2.43 (m, 2H), 0.97 (t, 3H)

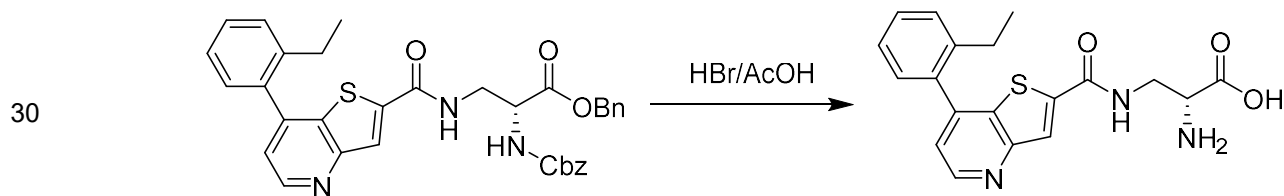
Paso 2: (*R*)-2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(2-etilfenil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo



Una mezcla de ácido 7-(2-etilfenil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico (200 mg, 0.71 mmol), 3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (*R*)-bencilo (258 mg, 0.71 mmol, sal HCl), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (340 mg, 1.06 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (456 mg, 3.53 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método E) para proporcionar (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(2-etilfenil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo (200 mg).

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 12H), 7.22 (d, 1H), 7.08 (s a, 1H), 5.97 (s a, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.60 - 4.59 (m, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 2H), 2.55 - 2.42 (m, 2H), 1.04 (t, 3H).

Paso 3: Ácido (*R*)-2-amino-3-[[7-(2-etilfenil)tieno[3,2-b]piridin-2-carbonil]amino]propanoico



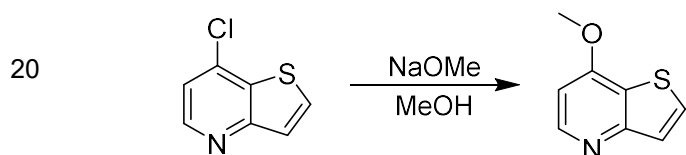
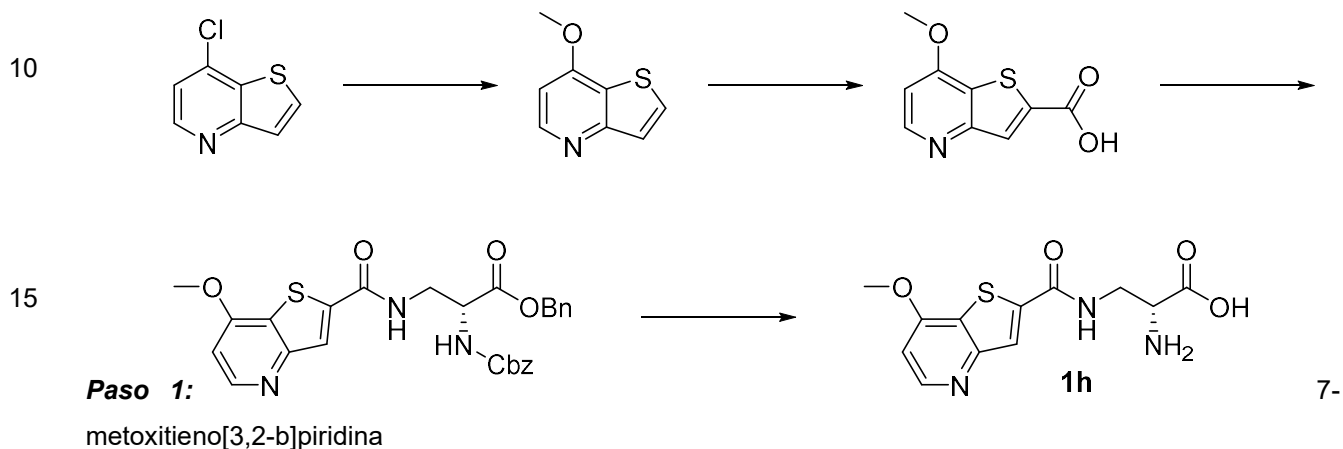
Una mezcla de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(2-etilfenil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo (60 mg, 0.10 mmol) y HBr/AcOH (3 mL, 33%) se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con MTBE (3 mL) y se decantó con MTBE (3 mL x 3). El precipitado se filtró. La torta de filtro se secó para proporcionar ácido (*R*)-2-amino-3-(7-(2-etilfenil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoico (43 mg) en forma de sal HBr.

^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.24 - 9.22 (m, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.41 - 8.26 (m, 4H), 7.54 - 7.44 (m, 3H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 4.24 - 3.77 (m, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 1H), 2.45 - 2.43 (m, 2H), 0.96 (t, 3H).

LCMS (MH $^+$): m/z = 370.1, t_R (min, Método BB) = 0.46, $[\alpha]^{20}_D$ = -6.67, (c = 1.5 mg/mL, CH $_3$ OH).

5 Compuesto 1h

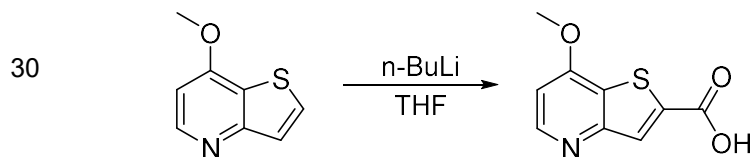
Ácido (R)-2-amino-3-[(7-metoxitieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico El esquema global de síntesis para la preparación de ácido (R)-2-amino-3-[(7-metoxitieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico se muestra a continuación.



A MeOH (5.0 mL) se le añadió Na (135 mg, 0.59 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió 7-clorotieno[3,2-b]piridina (200 mg, 1.18 mmol). La mezcla se agitó en un vial cerrado a 110 - 120 °C durante otras 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 7-metoxitieno[3,2-b]piridina (160 mg).

^1H RMN (400MHz, CDCl $_3$) δ 8.57 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.04 (s, 3H).

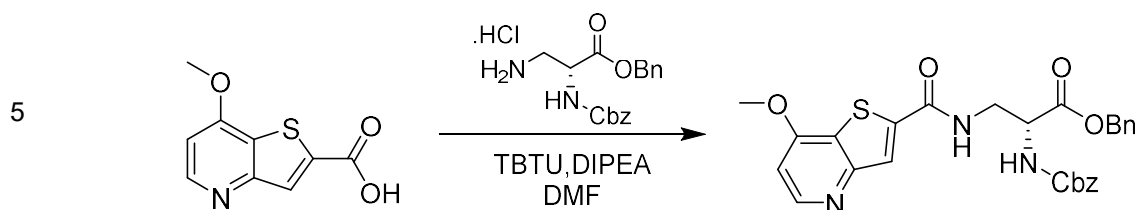
Paso 2: ácido 7-metoxitieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico



A una solución de 7-metoxitieno[3,2-b]piridina (150 mg, 0.90 mmol) en THF (15 mL) se le añadió n-BuLi (2.5 M en hexano, 0.5 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0.5 horas. Se burbujeó CO $_2$ en la solución durante 0.5 horas. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y HCl (2M, a pH~5), se filtró y la torta de filtro se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 7-metoxitieno-[3,2-b]piridin-2-carboxílico (120 mg).

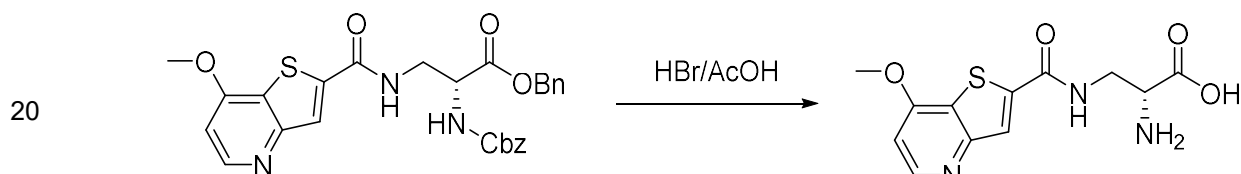
^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (a, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.04 (a, 1H), 4.01 (s, 3H).

Paso 3: (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo



A una solución de ácido 7-metoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (120 mg, 0.57 mmol) y 3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (*R*)-bencilo (207 mg, 0.63 mmol, sal HCl) en DMF (5 mL) se le añadió tetrafluoroborato de *O*-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (276 mg, 0.86 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (370 mg, 2.87 mmol). La mezcla se agitó a 20-30 °C durante 16 horas. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente de acetato de etilo al 0~100%/éter de petróleo) para proporcionar (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo (48 mg).

Paso 4: Ácido (*R*)-2-amino-3-[(7-metoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonil)amino]propanoico



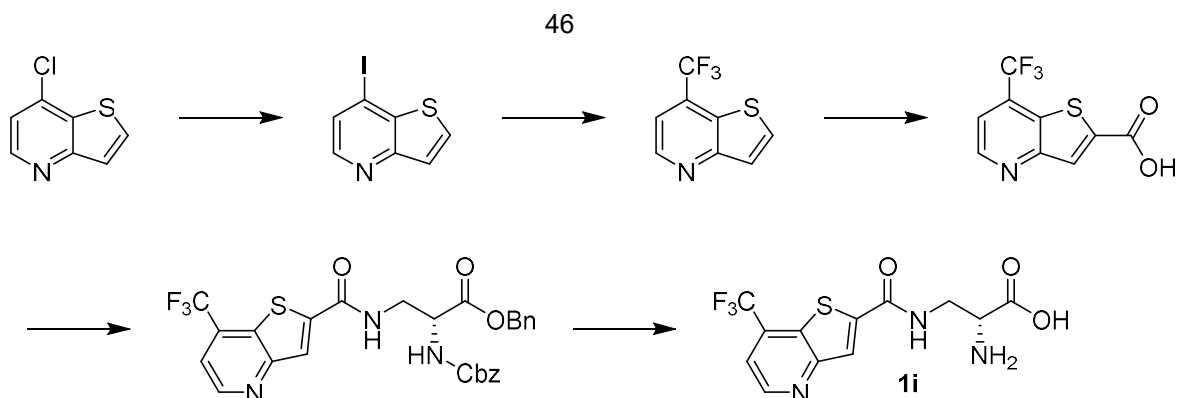
Una solución de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo (125 mg, 0.24 mol) en HBr/AcOH (5 mL, ~33%) se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente para proporcionar compuesto ácido (*R*)-2-amino-3-(7-metoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico (100 mg) en forma de sal HBr.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.52 (t, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.40 - 8.30 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.15 - 4.13 (m, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 2H).

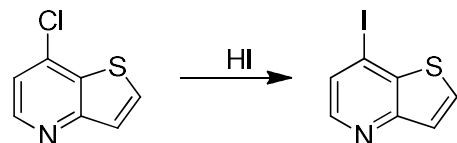
LCMS (MH⁺): *m/z* = 296.2, *t_R* (min, Método BB) = 0.28, [α]_D20 = -1.45, (c = 2.75 g/mL, CH₃OH).

30 Compuesto 1i

Ácido (*R*)-2-amino-3-[[7-(trifluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonil]amino]propanoico El esquema global de síntesis para la preparación de ácido (*R*)-2-amino-3-[[7-(trifluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonil]amino]propanoico se muestra a continuación.



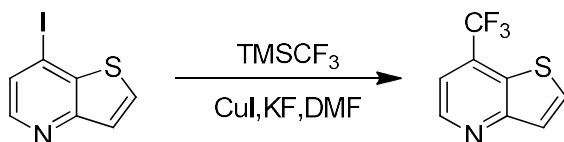
Paso 1: 7-Yodotieno[3,2-b]piridina



Una solución de 7-clorotieno[3,2-b]piridina (1.00 g, 5.90 mmol) en HI (10 mL, 45% en agua) se agitó a 130 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó cuidadosamente con Na₂CO₃ sat. ac a pH = 6~7 y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante CombiFlash (éter de petróleo/EtOAc con EtOAc del 5% al 10%) para proporcionar 7-yodotieno[3,2-b]piridina (1.2 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H).

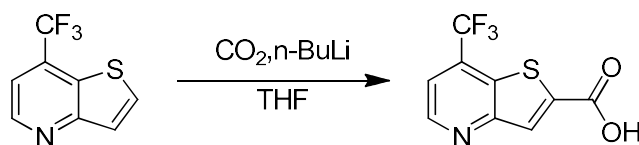
Paso 2: 7-(Trifluorometil)tieno[3,2-b]piridina



A una solución de 7-yodotieno[3,2-b]piridina (500 mg, 1.92 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió CuI (401 mg, 2.11 mmol), KF (334 mg, 5.75 mmol) y TMSCF₃ (327 mg, 2.30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante CombiFlash (éter de petróleo/EtOAc con EtOAc del 0% al 3%) para proporcionar 7-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridina (140 mg).

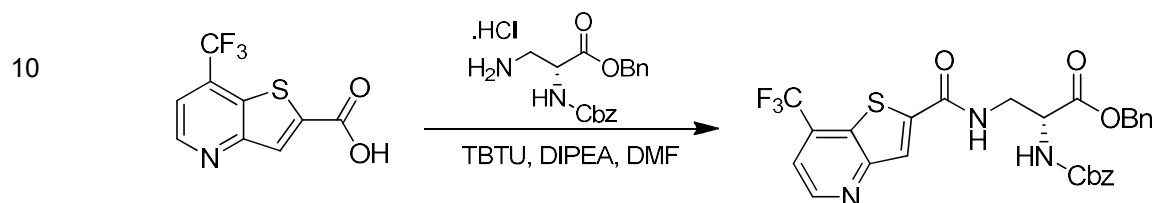
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H).

Paso 3: Ácido 7-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico



Una solución de 7-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridina (120 mg, 0.59 mmol) en THF (2 mL) se enfrió a -78 °C y se trató gota a gota con n-BuLi (solución 2.5 M en hexanos, 0.5 mL, 1.25 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se burbujeó CO₂ a través de la mezcla de reacción y se agitó a -78 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar ácido 7-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico (70 mg).

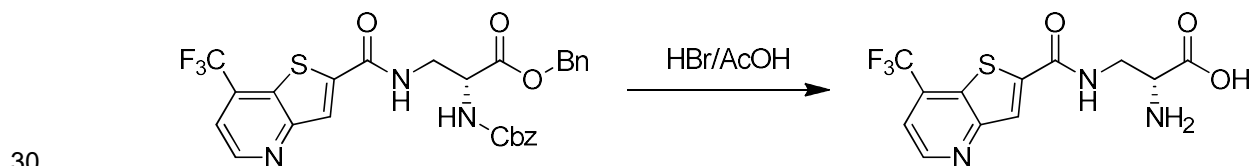
Paso 4: 2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(trifluorometil)tieno [3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo



15 A una solución de ácido 7-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico (130 mg, 0.52 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió 3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (*R*)-bencilo (192 mg, 0.52 mmol, sal HCl), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (253 mg, 0.79 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (203 mg, 1.58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (método F) para proporcionar 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(trifluorometil)tieno [3,2-b]piridina -2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (50 mg).

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 10H), 5.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.66 - 4.60 (m, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 1H).

Paso 5: Ácido (*R*)-2-amino-3-[[7-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-carbonil]amino]propanoico



35 Una solución de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(trifluorometil)tieno [3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (50 mg, 0.90 mmol) en HBr/AcOH (2 mL, 33%) se agitó a 50 °C durante 16 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (método G) para proporcionar ácido (*R*)-2-amino-3-(7-(trifluorometil)tieno [3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoico (8 mg) en forma de sal HCl.

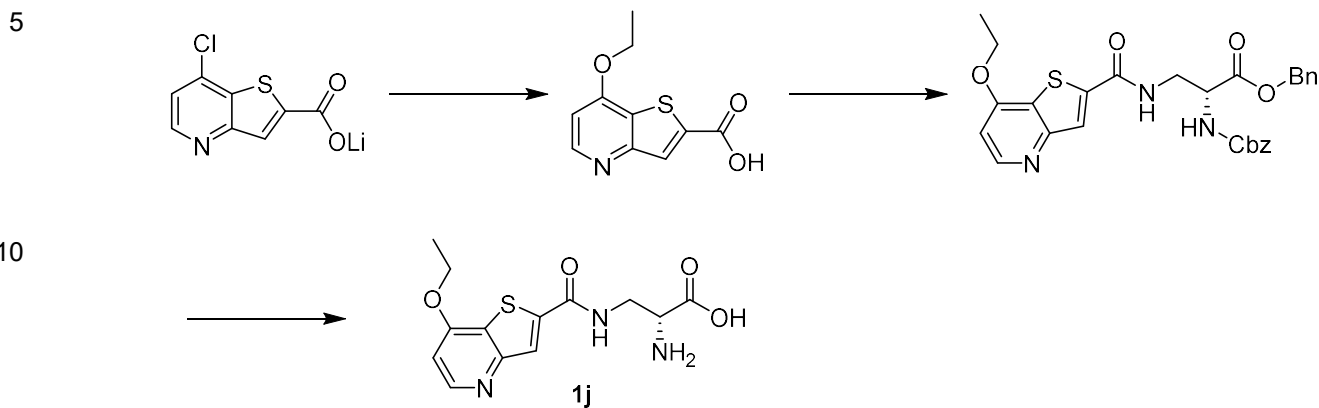
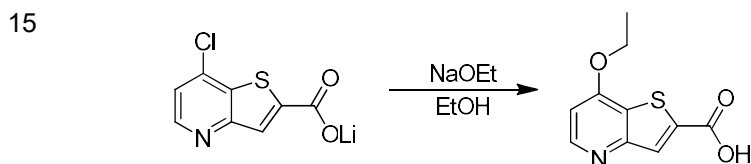
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.69 (a, 1H), 9.02 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.63 (a, 4H), 7.93 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.79 - 3.77 (m, 2H).

LCMS (MH⁺): *m/z* = 334.1, *t_R* (min, Método BB) = 0.36 min.

[α]²⁰_D = -10.0 (*c* = 1.0 mg/mL, CH₃OH).

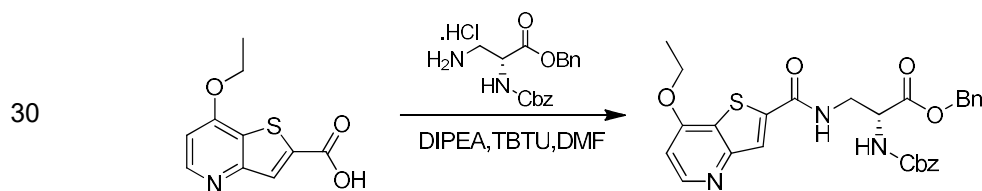
Compuesto 1j

Ácido (R)-2-amino-3-[(7-etoxitieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico El esquema global de síntesis para la preparación de ácido (R)-2-amino-3-[(7-etoxitieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico se muestra a continuación.

**Paso 1:** Ácido 7-etoxitieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico

Una mezcla de 7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de litio (300 mg, 1.37 mmol) y NaOEt (372 mg, 5.47 mmol) en EtOH (20 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua (20 mL), se ajustó el pH (3~4) mediante HCl ac (3 M) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mLx3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar ácido 7-etoxitieno [3,2-b]piridin-2-carboxílico (300 mg).

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.45 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.29 (c, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.39 (t, *J*=6.8 Hz, 3H).

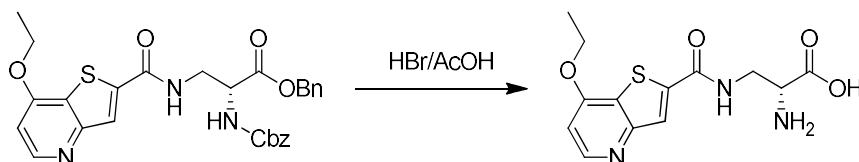
Paso 2: 2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-etoxitieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoato de (R)-bencilo

Una mezcla de ácido 7-etoxitieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico (250 mg, 1.12 mmol), 3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (R)-bencilo (368 mg, 1.01 mmol, sal HCl), N,N-diisopropilamina (DIPEA) (434 mg, 3.36 mmol) y tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (539 mg, 1.68 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a 30 °C durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mLx3), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante combiFlash

(Acetato de etilo: Éter de petróleo = 0~75%) para proporcionar 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-etoxitieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (120 mg).

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 10H), 7.11 (a, 1H), 6.73 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 5.99 (a, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.70-4.62 (m, 1H), 4.31 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.95 - 3.80 (m, 2H), 1.54 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

Paso 3: Ácido (*R*)-2-amino-3-[(7-etoxitieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico



Una mezcla de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-etoxitieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (70 mg, 0.131 mmol) en HBr/AcOH (2 mL, 33%) se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se lavó con 10 mL de metil *tert*-butil éter:metanol (V:V 10:1) seguido de filtración. El residuo filtrado se disolvió en agua (5 mL) y se liofilizó para proporcionar ácido (*R*)-2-amino-3-(7-etoxitieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoico (35 mg) en forma de sal HBr.

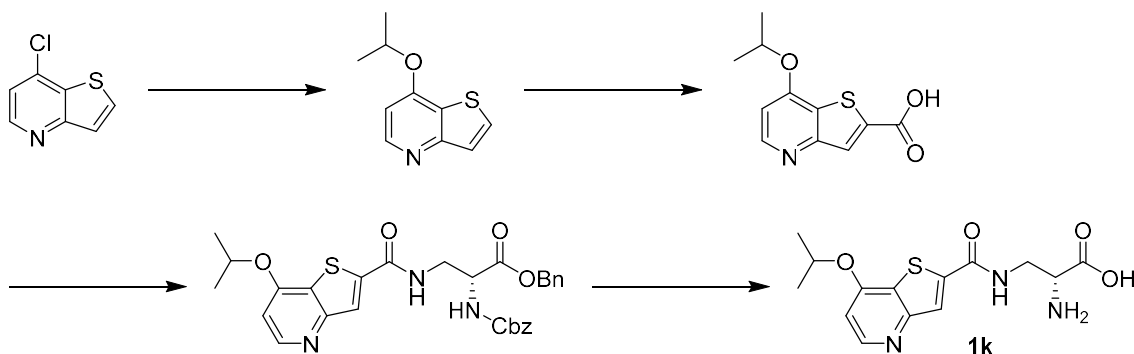
^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 8.93 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.60 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.70 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 4.10 (dd, $J=14.8, 4.0$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J=14.7, 6.7$ Hz, 1H), 1.63 (t, $J=6.8$ Hz, 3H).

LCMS (MH⁺): m/z = 310.2, t_R (min, Método BB) = 0.18.

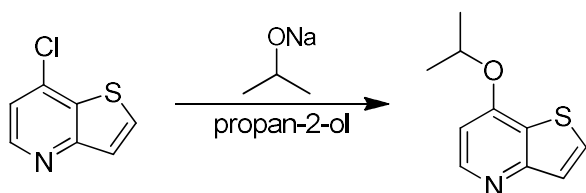
$[\alpha]^{20}_D = -5.7$ ($c = 0.7$ mg/mL, CH_3OH).

Compuesto 1k

Ácido (*R*)-2-amino-3-[(7-isopropoxitieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico El esquema global de síntesis para la preparación de ácido (*R*)-2-amino-3-[(7-isopropoxitieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico se muestra a continuación.



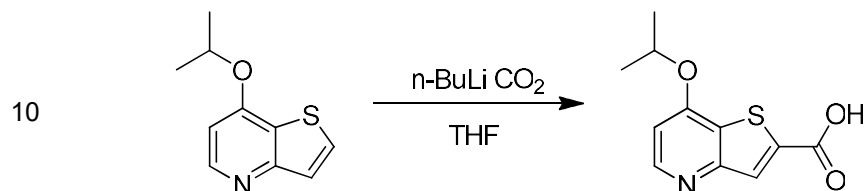
Paso 1: 7-isopropoxitieno[3,2-b]piridina



A propan-2-ol (15 mL) se le añadió Na (339 mg, 15 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora y se añadió 7-clorotieno[3,2-b]piridina (500 mg, 2.95 mmol). La mezcla se agitó a 110-120 °C en un vial cerrado durante otras 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 7-isopropoxitieno[3,2-b]piridina (320 mg).

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.51 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.66(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.70 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.84-4.81 (m, 1H), 1.37 (d, *J*=6.0 Hz, 6H).

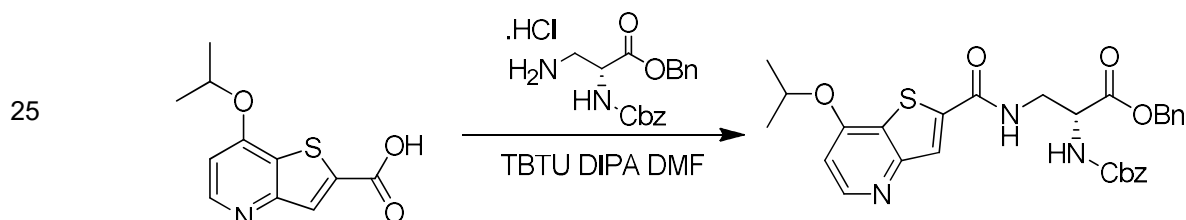
Paso 2: Ácido 7-isopropoxitieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico



A una solución de 7-isopropoxitieno[3,2-b]piridina (320 mg, 1.7 mmol) en THF (15 mL) se le añadió n-BuLi (2.5 M en hexano, 0.9 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0.5 horas. Se burbujeó CO₂ en la solución durante 0.5 horas. La mezcla se agitó a 20-30 °C durante otras 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y se ajustó el pH, utilizando HCl (2M) a pH~5. La mezcla se filtró y la torta de filtro se secó a presión reducida para proporcionar ácido 7-isopropoxitieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico (210 mg).

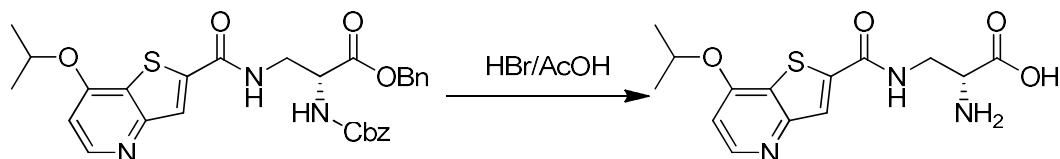
¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.58 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.11 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.93-4.99 (m, 1H), 1.37 (d, *J*=6.0 Hz, 6H).

Paso 3: Preparación de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-isopropoxitieno[3,2-b] piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo



A una solución de ácido 7-isopropoxitieno[3,2-b]piridin-2-carboxílico (200 mg, 0.84 mmol) y 3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (*R*)-bencilo (304 mg, 0.93 mmol, sal HCl) en DMF (10 mL) se le añadió tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (406 mg, 1.3mmol) y N,N-diisopropiletilamina (545mg, 4.2 mmol). La mezcla se agitó a 20-30 °C durante 16 horas. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente de acetato de etilo al 0~90%/éter de petróleo) para proporcionar compuesto 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-isopropoxitieno[3,2-b]piridina -2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (86 mg).

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 10H), 7.09 (a, 1H), 6.72 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 5.99 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.85-4.85 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 3.97 - 3.80 (m, 2H), 1.47 (d, *J*=5.6 Hz, 6H).

Paso 4: Ácido (R)-2-amino-3-[(7-isopropoxitieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico

Una solución de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-isopropoxitieno[3,2-b] piridin-2-carboxamido)propanoato de (R)-bencilo (80 mg, 0.15 mmol) en HBr/AcOH (10 mL, 33%) se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (método H) para proporcionar ácido (R)-2-amino-3-(7-isopropoxitieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoico (26 mg).

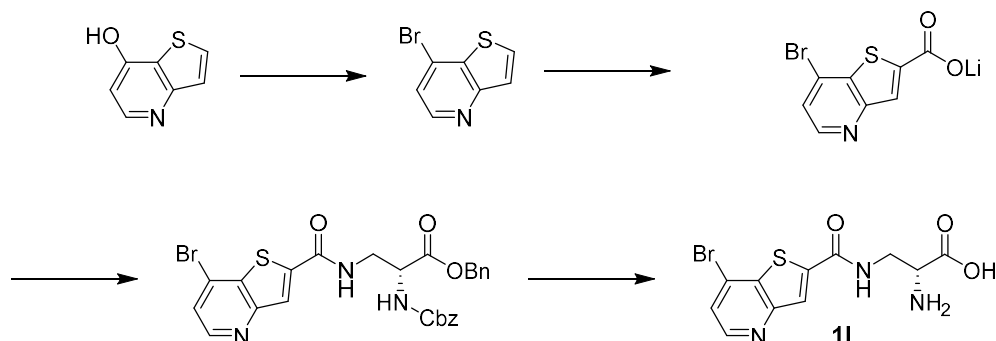
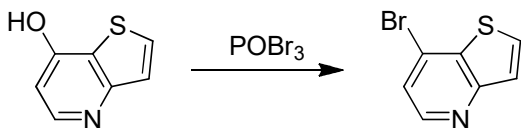
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (a, 1H), 8.54 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.57 (a, 2H), 7.08 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 5.02 - 4.90 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 2H), 1.36(d, $J=6.0$ Hz, 6H).

LCMS (MH $^+$): m/z = 324.2, t_R (min, Método BB) = 0.24.

$[\alpha]^{20}_D$ = 18(c = 1mg/mL, CH $_3$ OH).

Compuesto 11

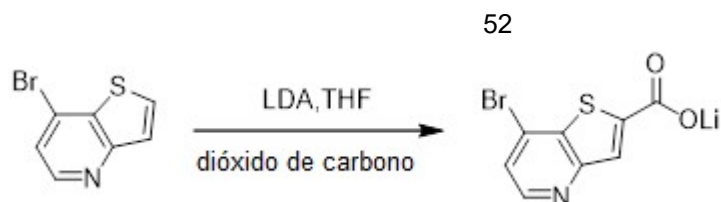
Ácido (R)-2-amino-3-[(7-bromotieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico El esquema global de síntesis para la preparación de ácido (R)-2-amino-3-[(7-bromotieno[3,2-b]piridin-2-carbonil)amino]propanoico se muestra a continuación.

**Paso 1:** 7-bromotieno[3,2-b]piridina

Una mezcla de tieno[3,2-b]piridin-7-ol (2 g, 13 mmol) y POBr $_3$ (25 g, 8 mmol) se calentó a 110 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se añadió a agua helada (100 mL) y después se añadió solución 2M de NaOH para ajustar el pH a 8. La mezcla se extrajo con EtOAc (40 mL $\times$ 3). La capa orgánica se secó sobre Na $_2$ SO $_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Combi Flash en gel de sílice (éter de petróleo): EtOAc con EtOAc del 0 al 30%) para proporcionar 7-bromotieno[3,2-b]piridina (2.5 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl $_3$) δ 8.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H).

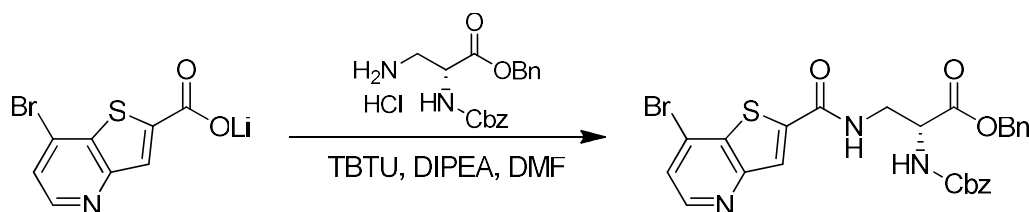
Paso 2: 7-Bromotieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de litio



A una solución de diisopropilamina (473 mg, 4.67 mmol) en THF (20 mL) se le añadió n-BuLi (2.5 M en hexano, 1.87 mL) gota a gota a -70 °C. La solución se agitó a -70 °C durante 30 min. Después se añadió 7-bromotieno[3,2-*b*]piridina (1 g, 4.67 mmol) disuelta en THF (5 mL) gota a gota y la mezcla se agitó a -70 °C durante 30 min. Después se hizo burbujear dióxido de carbono gaseoso a través de la solución de reacción y se dejó que la mezcla se calentase a 25 °C durante un período de 2 horas. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con THF (10 mL × 2). El sólido se recogió y secó para proporcionar 7-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de litio (800 mg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.47 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H).

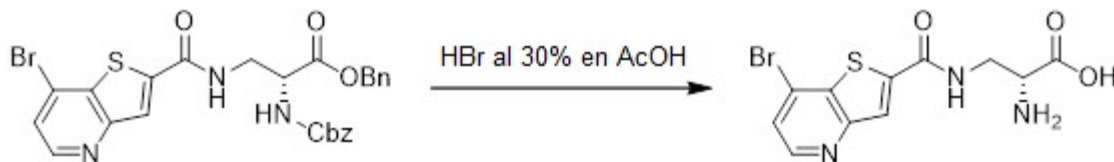
Paso 3: 2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo



A una solución de 7-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de litio (200 mg, 0.76 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (268 mg, 0.83 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (196 mg, 1.52 mmol) y 3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (*R*)-bencilo (276 mg, 0.76 mmol, sal HCl). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL × 3), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Combi Flash en gel de sílice (éter de petróleo): EtOAc con EtOAc del 0 al 80%) dos veces para proporcionar compuesto 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (190 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 11H), 6.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.16 - 5.08 (m, 2H), 4.68 - 4.57 (m, 1H), 4.00 - 3.82 (m, 2H).

Paso 4: Ácido (*R*)-2-amino-3-[(7-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonil)amino]propanoico



Una mezcla de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (100 mg, 0.18 mmol) en HBr al 30% en AcOH (3 mL) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró. Al residuo se le añadió agua (5 mL) y se lavó con MTBE (5

mL × 2). La capa acuosa se liofilizó para proporcionar ácido (*R*)-2-amino-3-(7-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico (75 mg) en forma de sal HBr. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 9.28 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (d a, *J* = 4.0 Hz, 3H), 7.84 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.19 - 4.12 (m, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 1H).

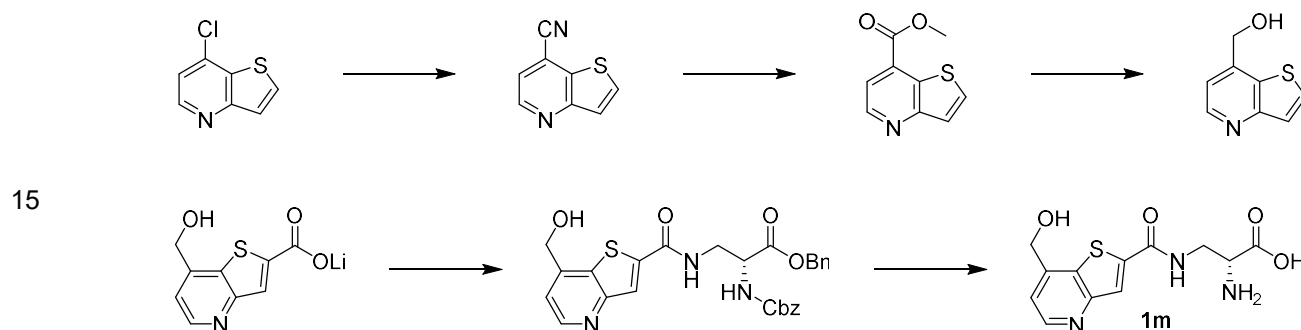
5 LCMS (MH⁺): *m/z* = 343.9, *t_R* (min, Método BB) = 0.34.

[α]_D²⁰ = -4.8 (c = 3.2 mg/mL, CH₃OH).

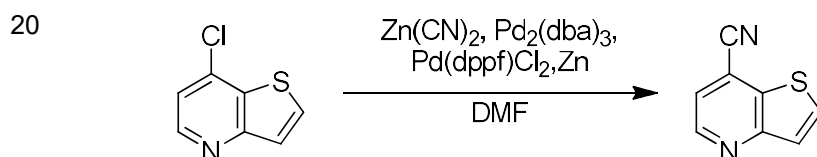
Compuesto 1m

Ácido (*R*)-2-amino-3-[(7-hidroximetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonil)amino]propanoico El

esquema global de síntesis para la preparación de ácido (*R*)-2-amino-3-[(7-hidroximetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonil)amino]propanoico se muestra a continuación.



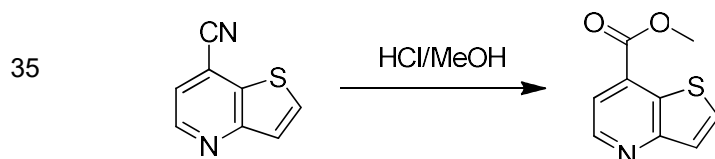
Paso 1: tieno[3,2-*b*]piridin-7-carbonitrilo



A una solución de 7-clorotieno[3,2-*b*]piridina (5 g, 29.48 mmol) y Zn(CN)₂ (3.77 g, 32.1 mmol) en DMF (50 mL) se le añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (Pd₂(dba)₃) (2.70 g, 2.95 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (2.16 g, 2.95 mmol) y polvo de Zn (385 mg, 5.90 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (80 mL) y agua (50 mL) y se filtró a través de la Celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (60 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL × 3) y se concentraron. El residuo se purificó mediante Combi Flash en gel de sílice (éter de petróleo): EtOAc con EtOAc del 0 al 20%) para proporcionar compuesto tieno[3,2-*b*]piridin-7-carbonitrilo (2.8 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H).

Paso 2: tieno[3,2-*b*]piridin-7-carboxilato de metilo

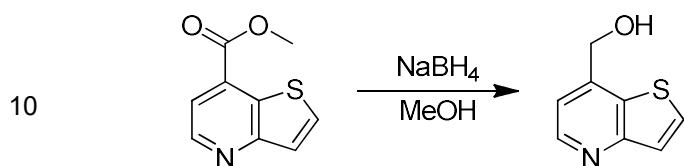


Una mezcla de tieno[3,2-*b*]piridin-7-carbonitrilo (2.8 g, 17.5 mmol) en HCl/MeOH (4 M, 50 mL) se agitó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró. Al residuo se le añadió agua (10 mL) y se ajustó

el pH a 8 con una solución acuosa 2N de NaOH. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL × 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Combi Flash en gel de sílice (éter de petróleo): EtOAc con EtOAc del 0 al 35%) para proporcionar compuesto tieno[3,2-*b*]piridin-7-carboxilato de metilo (2.7 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H).

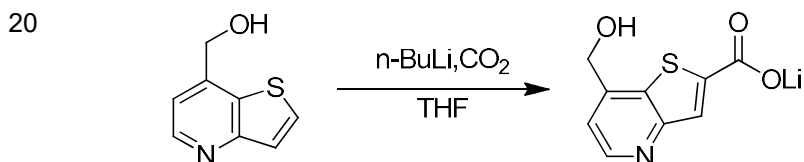
Paso 3: tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilmetanol



A una solución de tieno[3,2-*b*]piridin-7-carboxilato de metilo (2.7 g, 14 mmol) en MeOH (30 mL) se le añadió NaBH₄ (793 mg, 21 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró. Al residuo se le añadió agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilmetanol (2.1 g).

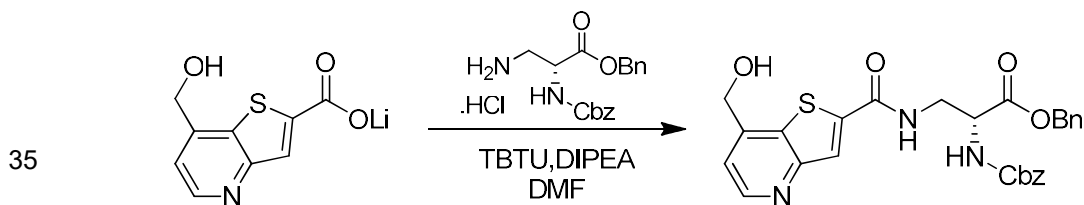
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 8.62 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.77 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H).

Paso 4: 7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de litio



A una solución de tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilmetanol (500 mg, 3.03 mmol) en THF (20 mL) se le añadió n-BuLi (2.5 M en hexano, 2.4 mL) gota a gota a -70 °C y la mezcla se agitó a -70 °C durante 30 min. Después se hizo burbujear dióxido de carbono gaseoso (103.42 kPa (15 psi)) a través de la solución de reacción durante 30 min y se dejó que la mezcla se calentase a 25 °C durante un período de 2 horas. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con THF (10 mL × 2). El sólido se recogió y secó para proporcionar 7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de litio (700 mg).

Paso 5: 2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo

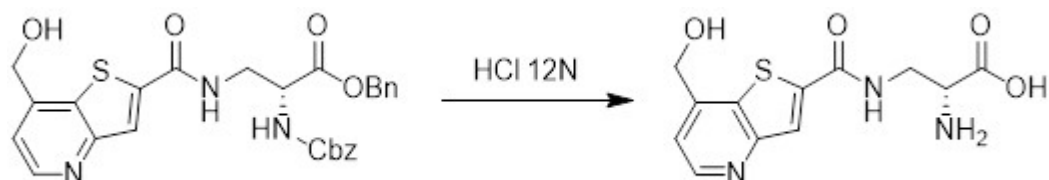


A una solución de 7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de litio (200 mg, en bruto) en DMF (10 mL) se le añadió tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (448 mg, 1.39 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (360 mg, 2.79 mmol) y 3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato

de (*R*)-bencilo (339 mg, 0.93 mmol, sal HCl). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL × 3), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Combi Flash en gel de sílice (DCM: MeOH con MeOH del 0 al 10%) para proporcionar 200 mg de producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (método J) para proporcionar 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (100 mg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 10H), 5.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.15 - 5.00 (m, 4H), 4.83 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.48 - 4.37 (m, 1H), 3.76 - 3.58 (m, 2H).

Paso 6: Ácido (*R*)-2-amino-3-[(7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonil)amino]propanoico



Una mezcla de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (60 mg, 0.12 mmol) en HCl ac. 12M (12 M, 4 mL) se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método K) para proporcionar compuesto ácido (*R*)-2-amino-3-(7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico (18 mg) en forma de sal HCl.

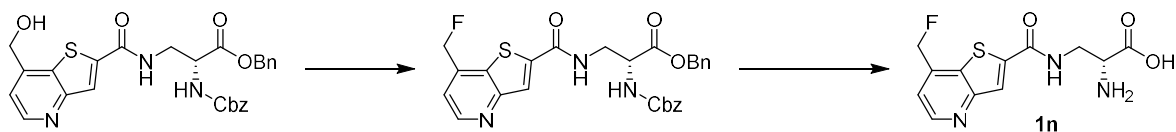
¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 8.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.18 - 4.14 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H).

LCMS (MH⁺): *m/z* = 296.1, *t_R* (min, Método BB) = 0.26.

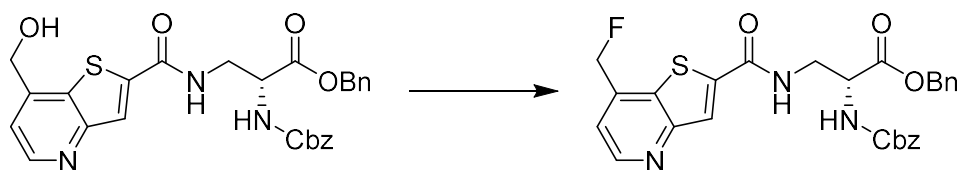
[α]_D²⁰ = 5.0 (*c* = 1.2 mg/mL, CH₃OH).

Compuesto 1n

Ácido (*R*)-2-amino-3-[[7-(fluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonil]amino]propanoico El esquema global de síntesis para la preparación de ácido (*R*)-2-amino-3-[[7-(fluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonil]amino]propanoico se muestra a continuación.



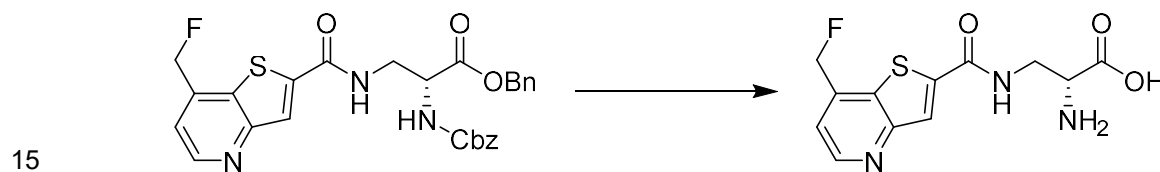
Paso 1: 2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(fluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo



A una solución de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (100 mg, 0.19 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió DAST (62 mg, 0.38 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua (1 mL) y se concentró. Al residuo se le añadió agua (10 mL), se ajustó el pH a 8 con una solución de NaOH 2N y se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó mediante Combi Flash en gel de sílice (éter de petróleo): EtOAc con EtOAc del 0 al 100%) para proporcionar 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(fluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (25 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 12H), 6.11 (d a, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 46.4 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.69 - 4.61 (m, 1H), 4.00 - 3.96 (m, 2H).

Paso 2: Ácido (*R*)-2-amino-3-[[7-(fluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonil]amino]propanoico



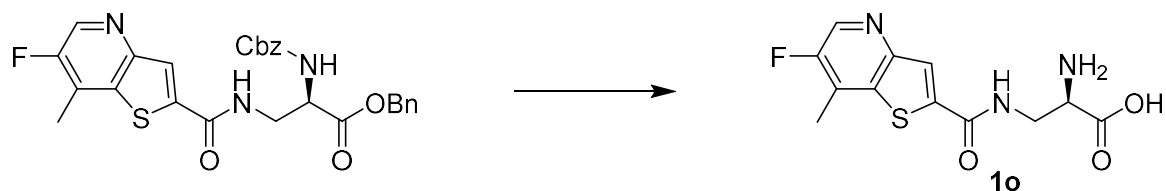
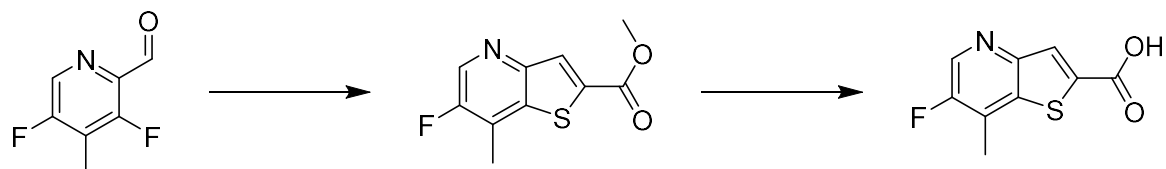
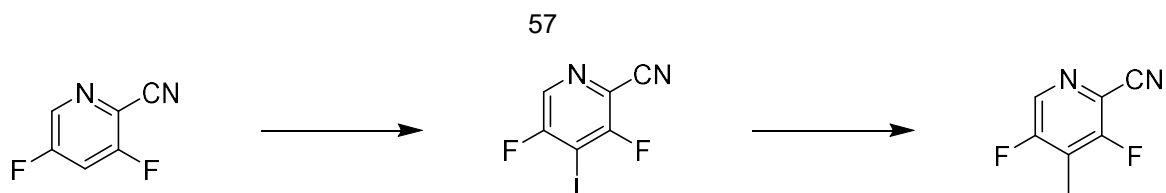
Una mezcla de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(fluorometil)tieno [3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (25 mg, 0.05 mmol) en HBr al 30% en AcOH (3 mL) se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método L) para proporcionar compuesto ácido (*R*)-2-amino-3-(7-(fluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico (9 mg) en forma de sal HCl.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.44 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.54 (d a, *J* = 3.6 Hz, 3H), 8.44 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 46.0 Hz, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 2H).

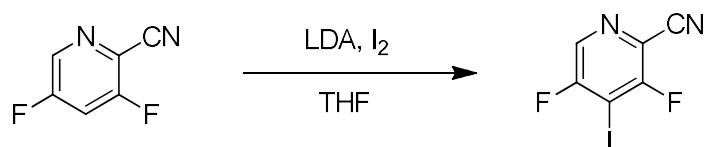
LCMS (MH⁺): *m/z* = 298.1, *t_R* (min, Método BB) = 0.26.

25 Compuesto 1o

Ácido (*R*)-2-amino-3-[(6-fluoro-7-metil-tieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonil)amino]propanoico El esquema global de síntesis para la preparación de ácido (*R*)-2-amino-3-[(6-fluoro-7-metil-tieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonil)amino]propanoico se muestra a continuación.



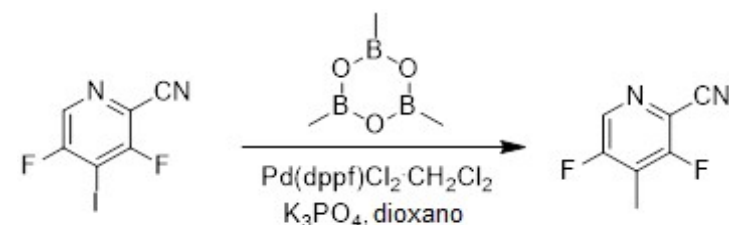
Paso 1: 3,5-difluoro-4-yodopicolinonitrilo



A una solución de diisopropilamina (4.30 g, 42 mmol) en THF (50 mL) se le añadió n-BuLi (17 mL, 2.5 M en hexano) a -78°C y la reacción se agitó a -78°C durante 0.5 horas. Se añadió una solución de 3,5-difluoropicolinonitrilo (5 g, 36 mmol) en THF (50 mL) a -78°C y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0.5 horas. Se añadió I_2 (9.51 g, 37.5 mmol) en porciones a -78°C y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió H_2O (50 mL) para interrumpir la reacción y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL $\times$ 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Combi flash (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc con EtOAc del 0~30%) para proporcionar 3,5-difluoro-4-yodopicolinonitrilo (4.5 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H).

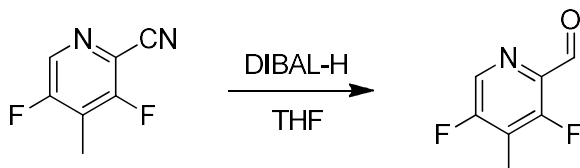
Paso 2: 3,5-difluoro-4-metilpicolinonitrilo



Una mezcla de 3,5-difluoro-4-yodopicolinonitrilo (2 g, 7.52 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (5.39 g, 42.92 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.84 g, 2.26 mmol) y K_3PO_4 (3.20 g, 15.08 mmol) en dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y después la mezcla se agitó a 120°C durante 10 horas en atmósfera de N_2 . Se añadió H_2O (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (15 mL $\times$ 3).

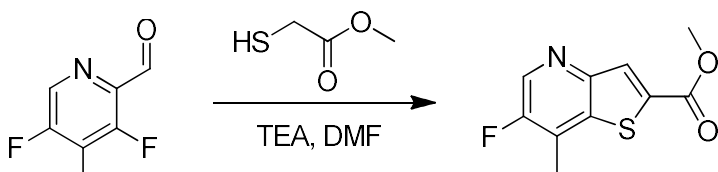
Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Combi flash (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc con EtOAc del 0~20%) para proporcionar 900 mg de producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Método I) para proporcionar 3,5-difluoro-4-metilpicolinonitrilo (270 mg).

Paso 3: 3,5-difluoro-4-metilpicolinaldehído



A una solución agitada de 3,5-difluoro-4-metilpicolinonitrilo (270 mg, 1.75 mmol) en THF (10 mL) se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) (2.30 mL, 1M en tolueno, 2.30 mmol) a -20 °C y la mezcla se agitó a -20 °C durante 1 hora. Se añadió H₂O (10 mL) para interrumpir la reacción y se añadió HCl 1N para ajustar el pH a 5-6. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (15 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3,5-difluoro-4-metilpicolinaldehído (270 mg).

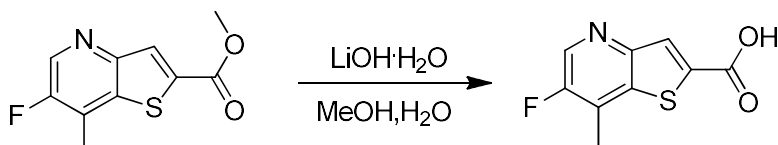
Paso 4: 6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo



A una solución de 3,5-difluoro-4-metilpicolinaldehído (270 mg, en bruto) en DMF (5 mL) se le añadió lentamente TEA (349 mg, 3.45 mmol) y 2-mercaptoacetato de metilo (300 mg, 2.83 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. Se añadió H₂O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Combi flash (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc con EtOAc del 0~50%) para proporcionar el compuesto en bruto (200 mg). El compuesto en bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Método M) para proporcionar 6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (40 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 1.2Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

Paso 4: ácido 6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico

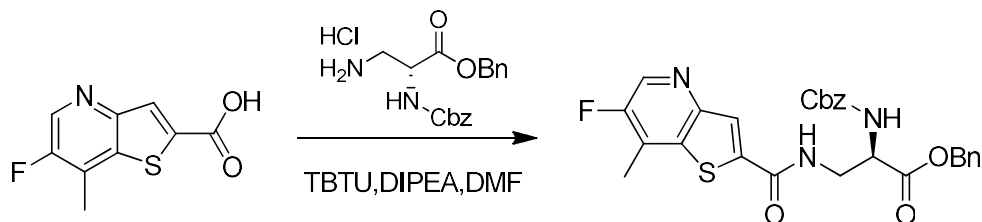


A una solución de 6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (40 mg, 177.59 μmol) en MeOH (4 mL) se le añadió una solución de LiOH·H₂O (22 mg, 524.26 μmol) en H₂O (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró. Se añadió H₂O (2 mL), se acidificó con solución sat. de KHSO₄ a pH 3~4 y se extrajo con EtOAc (10 mL × 5). Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (25 mg, rendimiento del 67%).

LC-MS: t_R = 1.267 min, m/z = 212.0[M + H]⁺.

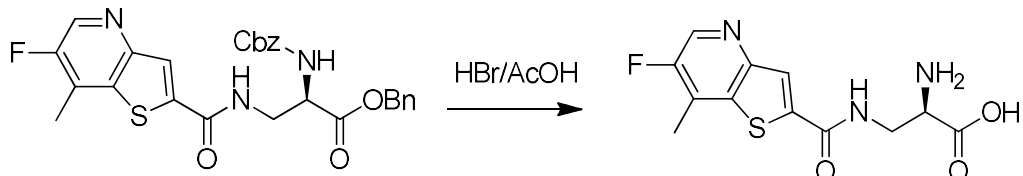
Paso 5: 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo



Una mezcla de ácido 6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (25 mg, 118 μ mol), 3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (*R*)-bencilo (52 mg, 142 μ mol, sal HCl), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (57 mg, 177 μ mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (31 mg, 241 μ mol) en DMF (2 mL) se agitó a 30 °C durante 4 horas. Se añadió H₂O (2 mL) para interrumpir la reacción y se extrajo con EtOAc (5 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL $\times$ 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO₂, Acetato de etilo: Éter de petróleo = 1:1) para proporcionar 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (25 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.40-7.27 (m, 10H), 6.08 (d a, J = 5.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.69-4.55 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 2.52 (s, 3H).

Paso 6: Ácido (*R*)-2-amino-3-[(6-fluoro-7-metil-tieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonil)amino]propanoico



Una mezcla de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (25 mg, 48 μ mol) en HBr al 33% en AcOH (2 mL) se agitó a 50 °C durante 16 horas. El disolvente se retiró. El residuo se lavó con TBME (5 mL $\times$ 3), el sólido se filtró y el disolvente del residuo se retiró mediante liofilización para proporcionar ácido (*R*)-2-amino-3-(6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico (16 mg) en forma de sal HBr.

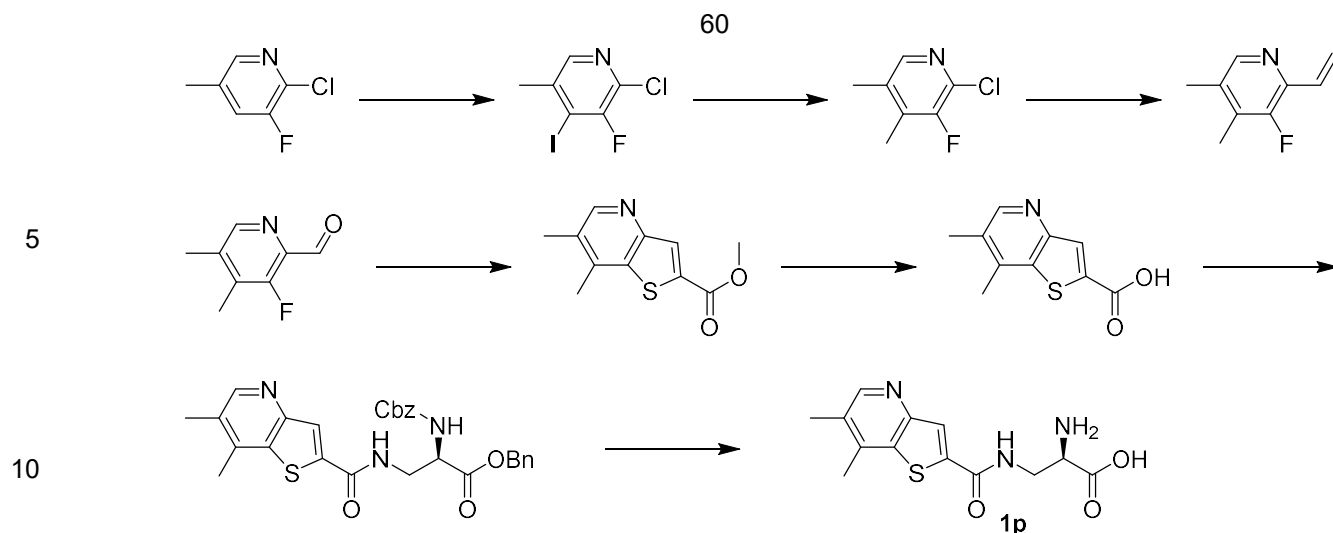
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 9.18 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.41-8.26 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 4.21-4.09 (m 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 2.50 (s, 3H).

LCMS (MH⁺): m/z = 298, t_R (min, Método BB) = 0.34.

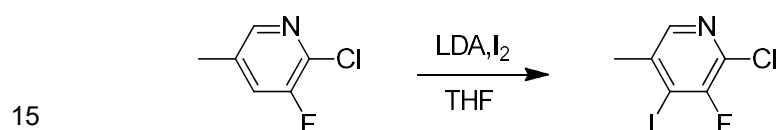
$[\alpha]^{20}_D$ = -16.00 (c = 2 mg/mL, MeOH).

Compuesto 1p

Ácido (*R*)-2-amino-3-[(6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonil)amino]propanoico El esquema global de síntesis para la preparación de ácido (*R*)-2-amino-3-[(6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonil)amino]propanoico se muestra a continuación.



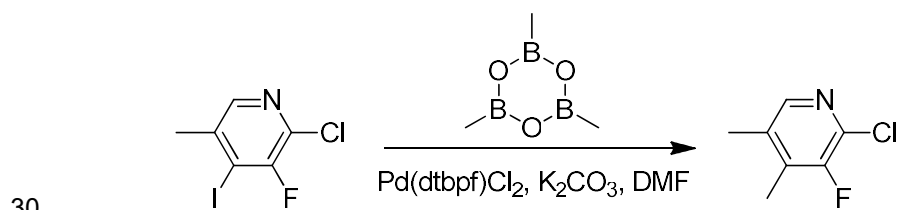
Paso 1: 2-Cloro-3-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina



A una solución de diisopropilamina (5.8 mL, 41 mmol) en THF (50 mL) se le añadió n-BuLi (17.5 mL, 2.5 M en hexano) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 horas. Se añadió una solución de 2-cloro-3-fluoro-5-metilpiridina (5.00 g, 34.4 mmol) en THF (50 mL) gota a gota a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. Se añadió I_2 (9.50 g, 37.4 mmol) en porciones a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla resultante se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. Se añadió NH_4Cl sat. (20 mL) para interrumpir la reacción, seguido de H_2O (50 mL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se extrajo con EtOAc (100 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL $\times$ 2), solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sat. (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-cloro-3-fluoro-4-yodo-5-metil-piridina (8.2 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H), 2.47 (s, 3H).

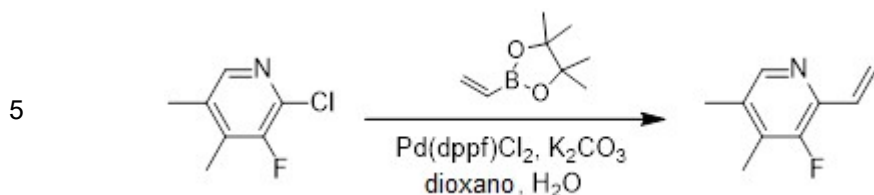
Paso 2: 2-Cloro-3-fluoro-4,5-dimetilpiridina



Una mezcla de 2-cloro-3-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina (4.20 g, 15.5 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (4.27 g, 34.0 mmol), K_2CO_3 (4.28 g, 30.9 mmol) y $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (1.01 g, 1.55 mmol) en dioxano (10 mL) se desgasificó purgando con N_2 y después la mezcla se agitó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ en N_2 durante 16 horas. Después se añadió 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (4.27 g, 34.0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante otras 16 horas. Se añadió agua (20 mL) para interrumpir la reacción y se extrajo con EtOAc (20 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL $\times$ 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Combi flash (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc con EtOAc del 0~10%) para proporcionar 2-cloro-3-fluoro-4,5-dimetilpiridina (1.2 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 2.22 - 2.27 (m, 6H).

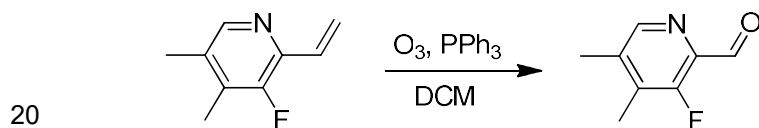
Paso 3: 3-Fluoro-4,5-dimetil-2-vinilpiridina



Una mezcla de 2-cloro-3-fluoro-4,5-dimetilpiridina (1.70 g, 10.7 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (2.46 g, 15.9 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (780 mg, 1.07 mmol) y K₂CO₃ (2.94 g, 21.3 mmol) en una mezcla de dioxano (80 mL) y H₂O (8 mL) se desgasificó purgando con N₂, y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas en atmósfera de N₂. Se añadió H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Combi flash (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc con EtOAc del 0 a 30%) para proporcionar 3-fluoro-4,5-dimetil-2-vinilpiridina (1.0 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.04 - 6.82 (m, 1H), 6.31 (dd, *J* = 2.0 Hz, 17.6 Hz, 1H), 5.48 (dd, *J* = 2.0 Hz, 11.2 Hz, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H).

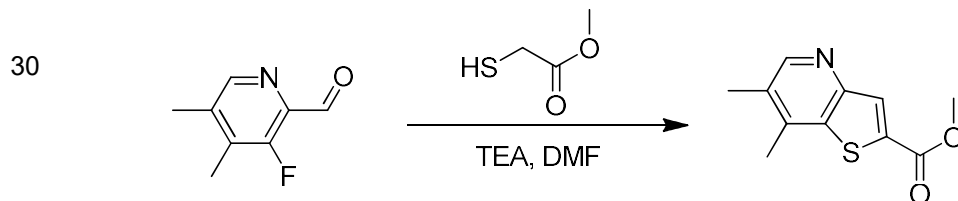
Paso 4: 3-Fluoro-4,5-dimetilpicolinaldehído



Se hizo burbujear ozono (103.42 kPa (15 psi)) a través de una solución de 3-fluoro-4,5-dimetil-2-vinilpiridina (1.00 g, 6.61 mmol) en DCM (200 mL) a -70 °C durante 15 min. Después se añadió PPh₃ (2.08 g, 7.94 mmol) a -70 °C, la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío manteniendo la temperatura por debajo de 40 °C y el residuo resultante se purificó mediante Combi Flash en gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc con EtOAc del 0 a 50%) para proporcionar 3-fluoro-4,5-dimetilpicolinaldehído (600 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.16 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

Paso 5: 6,7-Dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo



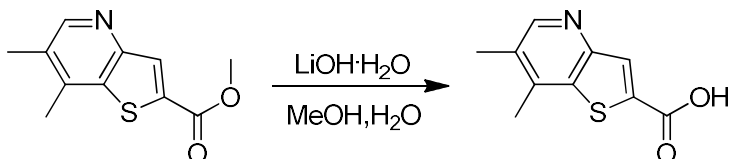
A una solución de 3-fluoro-4,5-dimetilpicolinaldehído (550 mg, 3.59 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió TEA (1 mL, 7.18 mmol) y se agitó a 25 °C durante 30 min, después se añadió lentamente 2-sulfanilacetato de metilo (460 mg, 4.33 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. Se añadió H₂O (10 mL) para interrumpir la reacción y se extrajo la mezcla con EtOAc (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron

para proporcionar 6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (800 mg), que se usó sin ninguna purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

Paso 6: Ácido 6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico

5

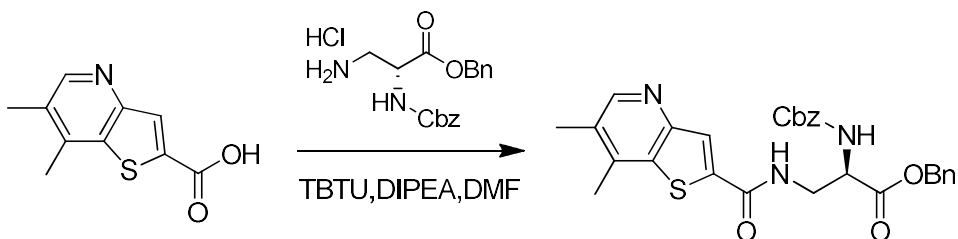


A una solución de 6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (400 mg, en bruto) en MeOH (8 mL) se le añadió una solución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (160 mg, 3.81 mmol) en H_2O (2 mL) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y se añadió agua (5 mL), seguido de la extracción con EtOAc (5 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas se desecharon y la capa acuosa se acidificó con solución de KHSO_4 sat. a pH 3. El sólido se filtró y secó para proporcionar ácido 6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (140 mg). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.60 (s a, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

15

Paso 7: 2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo

20



25

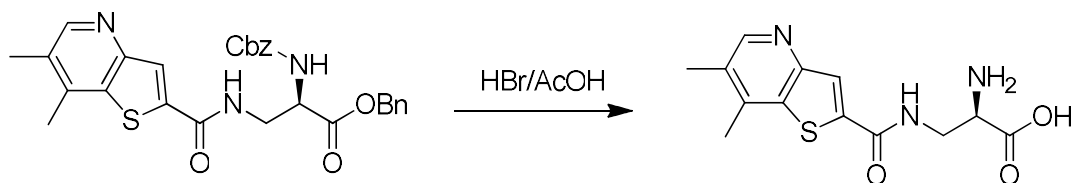
Una mezcla de ácido 6,7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (70 mg, 338 μmol), 3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (*R*)-bencilo (148 mg, 406 μmol , sal HCl), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (163 mg, 508 μmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (88.0 mg, 677 μmol) en DMF (5 mL) se agitó a 25 °C durante 16 horas. Se añadió H_2O (5 mL) para interrumpir la reacción y se extrajo con EtOAc (5 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL $\times$ 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2 , Acetato de etilo: Éter de petróleo = 2:1) para proporcionar 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (100 mg).

30

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 10H), 7.08 (s a, 1H), 6.01 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.81 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

35

Paso 8: Ácido (*R*)-2-amino-3-[(6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carbonil)amino]propanoico



Una mezcla de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (100 mg, 193 μ mol) en HBr al 33% en AcOH (5 mL) se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró. El sólido se suspendió en AcOH (5 mL), se filtró y se lavó con AcOH adicional (1 mL $\times$ 2). El disolvente se retiró mediante liofilización para proporcionar ácido (*R*)-2-amino-3-(6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico (77 mg) en forma de sal HBr.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 9.27 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29 - 8.41(m, 3H), 8.27 (s, 1H), 4.11 - 4.22 (m, 1H), 3.72 - 3.84 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

LCMS (MH⁺): *m/z* = 294.2, *t_R* (min, Método BB) = 0.24.

$[\alpha]^{20}_D$ = -3.00 (*c* = 6 mg/mL, MeOH).

10 e. Caracterización *in vitro* e *in vivo* de compuestos de la invención.

Ejemplo 1: Datos de afinidad de los compuestos ejemplificados de la invención

Ensayo de proximidad de centelleo (SPA):

Para determinar la afinidad de los compuestos de la presente invención se utiliza un SPA. El ensayo se realiza en un formato de 384 placas (OptiPlate-384) donde cada pocillo contiene una mezcla de 5 μ L de compuesto de ensayo, 5 μ L de NR1s1s2 (dominios de unión de ligando del receptor de NMDA, PM 35.6 kDa, 0.075 ug/pocillo final), 5 μ L [^3H]-MDL-105,519 (radiomarcado, antagonista del receptor de glutamato de N-metil-D-aspartato (NMDA) de alta afinidad en el sitio de la glicina, concentración final 5 nM, K_d = 1.3 nM), 5 μ L de perlas de formación de imágenes recubiertas de estreptavidina (Perkin Elmer cat. N.º.: RPNQ0273, 8 ug/pocillo). El tampón de ensayo contiene HEPES-NaOH 100 mM, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 10% a un pH de 7.4 en agua ultra pura. La unión no específica se define mediante la inclusión de L-689,560 10 μ M (antagonista de NMDA de alta potencia) y la unión total mediante DMSO al 1%. Después de 30 minutos de incubación en la oscuridad (agitador, Multi-microplate Genie), las perlas de SPA se dejan reposar durante 3 horas, después de lo cual la señal se lee en un instrumento Viewlux (Perkin Elmer). Se utilizan datos normalizados para calcular los valores de K_i.

25 Tabla 2: Valores de K_i (nm) de SPA del compuesto de la invención

Ejemplo	K _i de SPA (nM)
1a	7400
1b	270
1c	170
1d	140
1e	96
1f	220
1g	860

1h	690
1i	360
1j	870
1k	220
1l	63
1m	3900
1n	180
1o	260
1p	490

La tabla 2 muestra que los compuestos de fórmula V tienen afinidad con el sitio de la glicina del receptor de NMDA.

Ejemplo 2: Datos de exposición *in vivo*

Procedimiento *in vivo*:

Se evaluó la disposición en cerebro de compuesto de ensayo en ratas Sprague Dawley macho (intervalo de peso corporal convencional). Brevemente, se administraron compuestos de ensayo individuales (dosis nominal: 2 mg/kg, 2 ml/kg) o en cassette (dosis nominal: 1 mg/kg/compuesto, 2 ml/kg) mediante inyección intravenosa en bolo (formulada en hidroxipropilo- β -ciclodextrina al 10% o Captisol al 10-20%, pH = 3).

Recogida de muestras:

Se recogieron muestras de sangre en serie de una vena de la cola lateral en puntos temporales designados (n = 3 por punto temporal) y después se sometió a las ratas a una anestesia profunda inducida por isoflurano antes de la extracción de los cerebros (n = 3 por punto temporal). La sangre se recogió en tubos recubiertos con K3-EDTA y las muestras se voltearon suavemente para garantizar una muestra homogénea. Los tubos se centrifugaron a 3300 x g durante 10 min. a un máximo de 4 °C y las muestras de plasma se transfirieron a tubos Micronic. Se diseccionaron muestras de cerebro una vez que el animal había sido sacrificado, se "sumergieron" ligeramente en papel de filtro para retirar el exceso de sangre en el exterior y se transfirieron a tubos Covaris AFA. Las muestras de plasma y cerebro se almacenaron a -80 °C hasta su análisis.

Preparación de la muestra:

Se prepararon siete patrones de calibración y tres muestras de CC en plasma y homogeneizado de cerebro, respectivamente, en el intervalo de concentración de 10-10000 ng/mL. Se prepararon muestras de blanco (matriz de control con patrón interno) y se trataron de la misma manera que los patrones de

calibración. Antes del análisis, las muestras de cerebro se homogeneizaron con agua miliQ 1:4 (p/v) utilizando un ultrasonido enfocado Covaris. Se diluyeron con matriz de blanco muestras de estudio con una concentración prevista superior al límite superior de cuantificación.

Se trataron posteriormente homogeneizado de cerebro y plasma de muestras de estudio, patrones de calibración, controles de calidad y muestras en blanco con el mismo procedimiento de extracción, es decir, la precipitación de proteínas mediante la adición de 150 µl de acetonitrilo con patrón interno (Tolbutamida) a 25 µL de la muestra. Las muestras se centrifugaron y el sobrenadante de cada una de ellas se diluyó 1:1 con agua para reducir el contenido de disolvente orgánico.

LC-MS/MS:

Se analizaron muestras utilizando un espectrómetro de masas AB Sciex API4000 de triple cuadrupolo (TQ) funcionando en modo de ionización por electronebulización positiva y negativa y modo MS/MS (control de reacción múltiple, MRM). El espectrómetro de masas se acopló a un UPLC Waters Acquity equipado con una columna analítica Waters Acquity UPLC HSS C18 SB (1.7 µm, 30 mm x 2.1 mm). La separación cromatográfica se consiguió mediante un gradiente de 3 minutos que comenzó con un 98% de fase móvil A (0.1% de ácido fórmico en agua) y un 2% de fase móvil B (0.1% de ácido fórmico en acetonitrilo) y aumentó hasta el 95% de fase móvil B. La caudal fue de 0.6 mL/min y la temperatura de la columna fue de 40°C. Las transiciones de MRM (m/z) fueron las siguientes: 380→248, 350→263, Tolbutamida: 269→106 (neg) y 271→155 (pos). La cuantificación se realizó mediante regresión lineal, con una ponderación 1/x².

Los datos de depósito de cerebro en sangre se muestran en la tabla 3 a continuación.

Tabla 3: Datos de depósito de cerebro en sangre para compuestos de la invención

Ejemplo dosificado	Dosis mg/kg	Concentración plasmática total (ng/mL) 30 min después de la dosis	Concentración en cerebro total (ng/mL) 30 minutos después de la dosis
1e	2	270	8.4

Conclusión. Los resultados muestran que se consigue la exposición en cerebro del compuesto de ensayo después de la dosificación intravenosa.

Ejemplo 3: Electroencefalografía en estado de reposo (rsEEG) en ratas

El día de la cirugía, se anestesiaron ratas (270-300g) con una inyección subcutánea (SC) 0.25 ml/100g de hypnorm/Dormicum 1:1 y se montaron en un marco estereotáxico (David Kopf Instruments, Tujunga, CA, EE.UU.) con barras de orejas romas. Se inyectó Marcain (0.2 ml SC) bajo el cuero cabelludo y se puso gel (gel oftálmico Neutral Ophtha) en los ojos para evitar que la membrana mucosa se resecase. Se hicieron agujeros en el cráneo para permitir la colocación de tres electrodos de profundidad (serie E363; PlasticsOne, Roanoke, VA, EE.UU.) en la corteza prefrontal media (CPFm) (AP: 3.0 mm desde la sutura del bregma, ML: -0.7 mm desde la sutura sagital y DV: 3.0 mm desde la duramadre), Núcleo accumbens (NAc): (AP + 1.6 mm desde la sutura del bregma, ML: -1.0 mm desde la sutura sagital, DV: -6.7 mm desde la duramadre) y tálamo (AP: -2.8 mm desde la sutura del bregma, ML: +0.7 mm desde la sutura sagital y

DV: 4.4 mm desde la duramadre) y tres electrodos de tornillo por encima de la corteza auditiva (A1) (AP: -4.8 mm desde la sutura del bregma, ML: +6.4 mm desde la sutura sagital), un electrodo de referencia (AP: +8.0 mm y ML: -2.0 mm) y un electrodo de tierra (AP: -5 mm, ML: +5 mm). Durante las cirugías, se cortaron las uñas para evitar que las ratas rascasen las heridas después de la cirugía. Después de la finalización de las cirugías, las ratas se colocaron bajo lámparas de calentamiento hasta la recuperación de la conciencia (máximo 4 horas). Se colocaron gránulos de comida empapadas de agua en la jaula de alojamiento, de manera que la rata pudiese empezar a alimentarse fácil y rápidamente. Se suministró muesli extra para ayudar a la recuperación. Se trató a las ratas con Norodyl y Noromox durante cinco días en total y se las observó atentamente durante un período de recuperación postoperatoria de 10-14 días. El peso corporal de los animales se registró a diario. Ninguna rata perdió más del 10% de su peso corporal anterior a la cirugía. Las suturas se retiraron después de 7-10 días. Al final de los experimentos se realizaron lesiones eléctricas en todos los electrodos de registro y se cortaron los cerebros para una inspección por microscopía visual de la colocación de los electrodos. Las diferencias entre las impedancias de los electrodos de profundidad y de tornillo se manejaron investigando cambios de potencia relativa y se redujeron las fuentes de ruido en modo común registrando en cajas blindadas y excluyendo de los análisis las estimaciones de potencia de aproximadamente 50, 100 y 150 Hz.

Las ratas se manipularon a diario y se acostumbraron a la caja de registro la semana anterior a las sesiones de registro. Los registros se realizaron durante la fase oscura del ciclo luz/oscuridad. A las 8 de la mañana, las ratas (400-500 g) se trasladaban individualmente a una cámara acrílica (30 cm de ancho, 45 cm de profundidad y 55 cm de altura) colocada dentro de una caja insonorizada con blindaje eléctrico (90 cm de ancho, 55 cm de profundidad y 65 cm de altura) y se ataban a un cable de seis clavijas suspendido de un pivote giratorio, permitiendo el movimiento libre dentro de la caja de registro. Había un período de habituación de dos horas seguido de 45 minutos de registro de valor basal, donde después de que a las ratas se les inyectase por vía subcutánea captisol al 10% (vehículo) o compuesto 1e 20 mg/kg o y se las dejaba en la caja durante dos horas más. Las ratas solo se sometían sesiones de registro una vez a la semana, con al menos seis días entre registros para permitir la eliminación total de los compuestos. Las señales analógicas LFP/ECOG se amplificaron y se filtraron en banda a 0.01-300 Hz (Modelo de precisión 440; Brownlee, Palo Alto, CA, EE.UU.) y se convirtieron en una señal digital a una velocidad de muestreo de 1 kHz (CED Power 1401, Potencia 1 (625 kHz, 16 bits) y CED Expansion ADC16; CED, Cambridge, Inglaterra). Las grabaciones de video se procesaron en EthoVision. El análisis del comportamiento locomotor se basó en la señal del acelerómetro registrada. Se validaron los umbrales de la señal del acelerómetro para detectar los períodos de actividad locomotora (Activos) y de inactividad locomotora (Inactivos).

El desarrollo del algoritmo de detección del estado locomotor y los análisis farmaco-EEG específicos de estado se realizaron en MATLAB R2017a (The MathWorks, Inc., Natick, MA, EE.UU.) utilizando funciones de la caja de herramientas sigTOOL.

Como se muestra en la FIG 1, la administración sistémica de compuesto 1e (20 mg/kg, i.v.) muestra un efecto claro sobre las Oscilaciones de Alta Frecuencia (OAF) en el núcleo accumbens en comparación con el vehículo (captisol al 10%).

Ejemplo 4: Estudios de microdiálisis en ratas

Se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley, que inicialmente pesaban 275-300 g. Los animales se alojaron en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad en condiciones controladas para una temperatura interior (21 ± 2 °C) y una humedad ($55\pm 5\%$) normales con comida y agua corriente disponibles a demanda.

- 5 Las ratas se anestesiaron con hypnorm/dormicum (2 ml/kg) y cánulas guía intracerebrales.

Se implantaron estereotáxicamente (CMA/12) en el cerebro, con el objetivo de posicionar la punta de la sonda de diálisis

en el hipocampo ventral (coordenadas: 5.6 mm posterior al bregma, lateral -4.8 mm, 7.0 mm ventral a la duramadre). Se utilizaron tornillos de anclaje y cemento acrílico para la fijación de las cánulas guía. La temperatura corporal de los animales se controló mediante una sonda rectal y se mantuvo a 37 °C. A las ratas se les permitió recuperarse de la cirugía durante 2 días, alojadas individualmente en jaulas.

- 10 El día del experimento se introdujo una sonda de microdiálisis (CMA/12, 0.5 mm de diámetro, 3 mm de longitud) a través de la cánula guía. La sonda estaba conectada a través de un canal doble giratorio a una bomba de microinyección. La perfusión de la sonda de microdiálisis con solución Ringer filtrada (NaCl 145 mM, KCl 3 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 1.2 mM) se inició poco antes de la inserción de la sonda en el cerebro y continuó durante todo el experimento a un caudal constante de 1 μ l/min. Después de 180 minutos de estabilización, se iniciaron los experimentos. Los dializados se recogieron cada 20 min en microviales de poliestireno que contenían ácido trifluoroacético (concentración final del 0.25%) a 4 °C. Después de los experimentos se sacrificaron los animales, se extrajeron los cerebros y se verificó la colocación de la sonda.

- 20 La recuperación *in vitro* de las sondas se determinó utilizando solución madre de compuesto 1e a 1000 ng/ml. Los experimentos se realizaron a temperatura ambiente. Para cada compuesto se insertaron tres sondas de microdiálisis (CMA/3) en tubos que contenían soluciones madre. La perfusión de la sonda de microdiálisis con solución Ringer filtrada se inició poco antes de la inserción de la sonda en las soluciones madre y continuó durante todo el experimento a un caudal constante de 1 μ l/min. Después de 25 60 min de estabilización se tomaron 3 muestras consecutivas de 20 min por cada sonda.

Como se muestra en la FIG 2, se observaron niveles extracelulares considerables de compuesto 1e en el hipocampo ventral de rata después de la administración sistémica de compuesto 1e dosificado a 30 mg/kg por vía subcutánea.