

PROFÁRMACOS DE MODULADORES DEL RECEPTOR DE NMDA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos que son profármacos de moduladores del receptor de NMDA, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y a su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos o trastornos neuropsiquiátricos tales como la depresión, en particular el trastorno depresivo mayor (MDD, por sus siglas en inglés) y la depresión resistente al tratamiento (TRD, por sus siglas en inglés).

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La Organización Mundial de la Salud estima que 350 millones de personas se verán afectadas por MDD y ha proyectado que la depresión constituirá la mayor carga de salud para la sociedad en todo el mundo para 2030. Un cálculo aproximado de prevalencia es que la depresión afecte a 1/5 de la población en algún momento, afectando a las mujeres en una proporción más alta que los hombres (5-9% y 2-3% de incidencia, respectivamente, en Estados Unidos, representando una incidencia global de un 6.6%). El Centro de Control de Enfermedades de América del Norte ha publicado que, entre 2005-2008, a un 8.9% de la población de Estados Unidos se le recetó un antidepresivo durante un mes determinado, y también se recetaron antidepresivos para la ansiedad, el dolor y otros trastornos no anímicos [*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. Algunos ejemplos de diferentes tipos de antidepresivos son, sin carácter limitante, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO) y antidepresivos tricíclicos. Las limitaciones típicas de los antidepresivos conocidos son el inicio tardío de la eficacia y las bajas tasas de remisión después de múltiples ciclos de farmacoterapia, y, para algunos antidepresivos, efectos secundarios graves [*Antidepressants and the risk of suicidal behaviours. 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 atracción en el tratamiento de MDD, en particular la depresión resistente al tratamiento (TRD). Especialmente, la ketamina, un antagonista del receptor de NMDA, se usa para tratar MMD debido a su efecto antidepresivo y su inicio rápido. Sin embargo, el tratamiento de MDD con ketamina tiene el inconveniente de los efectos secundarios psicométricos y el requisito de administración intravenosa.

Los receptores de NMDA son canales iónicos dependientes de ligandos tetraméricos que también están involucrados en procesos fisiológicos esenciales tales como la plasticidad sináptica y el desarrollo. 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.

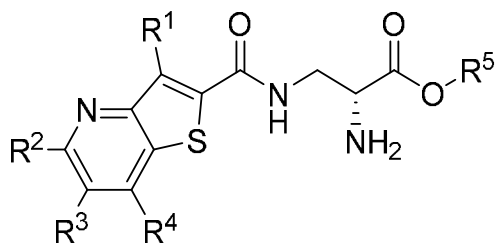
Otro modulador conocido del receptor de NMDA es la D-cicloserina, que es un agonista parcial del sitio de la glicina. La D-cicloserina se ha estudiado exhaustivamente debido a sus propiedades neuroactivas y su utilidad potencial en el tratamiento de la depresión y los trastornos depresivos tales como MDD [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 PTSD [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 conlleva molestias frecuentes relacionadas con la estimulación psicopatológica tales 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 divulga derivados del ácido 3-acilamino-2-aminopropiónico con afinidad por el sitio de la glicina del receptor de NMDA.

A pesar del interés en el campo desde ya hace mucho tiempo, evidentemente todavía existe una necesidad insatisfecha en lo que respecta al desarrollo de fármacos eficientes, bien tolerados y activos para el tratamiento de la depresión en particular MDD y TRD. Un profármaco de un compuesto que fuera un modulador del receptor de NMDA, con una permeabilidad y una exposición cerebral mejoradas en comparación con el compuesto original, podría satisfacer tales necesidades insatisfechas.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

Con estos antecedentes, es un objeto de la invención proporcionar un profármaco de moduladores del receptor de NMDA. Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, 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 del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, ciano, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona del 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, OR^e, L-(OR^e) 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, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄,
 hidroxialquilo C₁₋₄ e hidroxihaloalquilo C₁₋₄;

5 L representa alquilenos C₁₋₃;

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

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₅, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo, hidroxihaloalquilo C₁₋₄, R⁸, WR⁸ y W(OR⁹);

W se selecciona del grupo que consiste en alquilenos C₁₋₃ y -CH₂C(O)-;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, 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, donde dichos alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃ están
 15 independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 F; y

R⁹ es alquilo C₁₋₃ sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 F.

20 En un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más portadores 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 de este, o una composición farmacéutica a un paciente que lo necesite.
 25

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

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

30 En un aspecto adicional, se proporciona un uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, 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, modalidades, implementaciones y características de la invención que se mencionan en la presente se pueden reivindicar por separado o en cualquier combinación.
 35

Todas las referencias, incluidas las publicaciones, las solicitudes de patentes y las patentes, citadas en este documento, se incorporan por la presente por referencia en su totalidad y en la misma medida que si se indicara individual y específicamente que cada referencia se incorpora por referencia y se expusiera en su totalidad.

- 5 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 2c en el modelo MEST.

- 10 Eje de las Y: Corriente umbral estimada de convulsiones (CC_{50}) (mA); eje de las X: barra más a la izquierda: vehículo de HP β CD al 10%; segunda barra empezando por la izquierda: 3 mg/kg de compuesto 2c; tercera barra empezando por la izquierda: 10 mg/kg de compuesto 2c; barra más a la derecha: 30 mg/kg de compuesto 2c.

Se indican los niveles de significancia para comparaciones post-hoc (con relación al grupo de vehículo): * <0.05 , ** <0.01 , *** <0.001 .

- 15 FIG 2: Efectos del compuesto 2c y la ketamina en el modelo de prueba de natación forzada.

Eje de las Y: Tiempo(s) de inmovilidad; eje de las X: barra más a la izquierda: vehículo; barra segunda empezando por la izquierda: ketamina (5 mg/kg); barra en el medio: compuesto 2c (3 mg/kg); segunda barra empezando por la derecha: compuesto 2c (10 mg/kg); barra más a la derecha: compuesto 2c (30 mg/kg).

- 20 Se indican los niveles de significancia para comparaciones post-hoc (con relación al grupo de vehículo): * <0.05 , ** <0.01 , *** <0.001 .

FIG 3: Efectos del compuesto 2c y la ketamina en la electroencefalografía en reposo (rsEEG).

Eje de las Y: potencia normalizada de referencia (dB); eje de las X: frecuencia (Hz);

- 25 FIG 3a: rsEEG obtenida en la corteza prefrontal ML 0.7; 30-40 min después de la dosis del compuesto 2c (20 mg/kg en HP β CD al 10%); ketamina (10 mg/kg en solución salina); o HP β CD al 10%.
+: compuesto 2c; *: ketamina; O: HP β CD al 10%.

FIG 3b: rsEEG obtenida en la corteza prefrontal ML -0.7; 30-40 min después de la dosis del compuesto 2c (20 mg/kg en HP β CD al 10%); ketamina (10 mg/kg en solución salina); o HP β CD al 10%.
+: compuesto 2c; *: ketamina; O: HP β CD al 10%.

- 30 FIG 3c: rsEEG obtenida en el tálamo ML -0.7; 30-40 min después de la dosis del compuesto 2c (20 mg/kg en HP β CD al 10%); ketamina (10 mg/kg en solución salina); o HP β CD al 10%.
+: compuesto 2c; *: ketamina; O: HP β CD al 10%.

FIG 3d: rsEEG obtenida en el vértice ML 2.0; 30-40 min después de la dosis del compuesto 2c (20 mg/kg en HP β CD al 10%); ketamina (10 mg/kg en solución salina); o HP β CD al 10%.

- 35 +: compuesto 2c; *: ketamina; O: HP β CD al 10%.

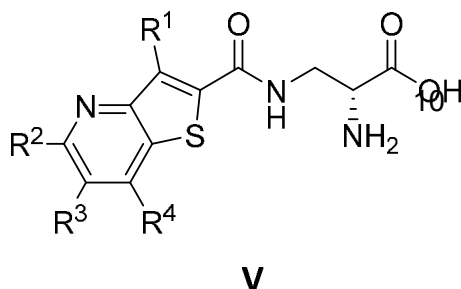
Se indican los niveles de significancia para comparaciones post-hoc (con relación al grupo de vehículo): * <0.05 , ** <0.01 , *** <0.001 .

FIG 4: Estudios de microdiálisis en ratas después de la administración sistémica del compuesto 1c.

Eje de las X: tiempo (minutos); eje de las Y: concentración del compuesto evaluado en el hipocampo ventral de la rata (μM); O: Compuesto 1c; •: Compuesto 2c.

5 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a profármacos de tipo éster de los compuestos originales con la Fórmula V o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde:



15 R^1 se selecciona del grupo que consiste en un hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_{1-4} , ciano, cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-4} ;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_{1-4} , ciano, cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-4} ;

20 R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_{1-4} , ciano, cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-4} ;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , hidroxihaloalquilo C_{1-4} , ciano, NR^aR^b , SR^cR^d , OR^6 , $L-(OR^6)$ y R^7 ;

R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^c y R^d se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

25 R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} e hidroxihaloalquilo C_{1-4} ;

L representa un alquilenos C_{1-3} ; y

30 R^7 se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heterociclo de 4, 5 o 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde dichos cicloalquilo, fenilo, heterociclo o heteroarilo están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , donde dichos alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 F.

Los inventores observaron que la dosificación del profármaco de la invención proporcionaba una respuesta significativa en la prueba de natación forzada y la prueba de umbral de electrochoque máximo en comparación con el vehículo.

Los inventores observaron que los profármacos de la invención presentaban una permeabilidad mejorada en comparación con los compuestos de la invención originales como se muestra en las tablas 3a y 3b.

Los inventores observaron que la administración del compuesto 2c con dosis de 20 mg/kg por vía subcutánea presentaba efectos significativos en la electroencefalografía en estado de reposo y presentaba similitudes con la observada con la ketamina como se muestra en la FIG 3.

1. Definiciones

Como se usa en la presente, los términos "alquilo C₁₋₃", "alquilo C₁₋₄", "alquilo C₁₋₅", "alquilo C₁₋₆", "alquilo C₁₋₇" y "alquilo C₁₋₈" se refieren a un hidrocarburo saturado lineal (es decir, no ramificado) o ramificado que tiene de uno a ocho átomos de carbono, inclusive. Los ejemplos de tales grupos incluyen, sin carácter limitante, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, *n*-hexilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, *n*-heptilo y *n*-octilo.

Como se usa en la presente, el término "alcoxi" se refiere a un resto de fórmula –OR', donde R' indica alquilo como se ha definido anteriormente. En particular "alcoxi C₁₋₄" se refiere a tal resto donde la parte de alquilo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Los ejemplos de "alcoxi C₁₋₄" incluyen metoxi, etoxi, *n*-butoxi y *tert*-butoxi.

Como se usa en la presente, el término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alcoxi, como se define en la presente, adjunto al resto molecular principal a través de un grupo alquilo, como se define en la presente. Los ejemplos incluyen, sin carácter limitante, metoximetilo y etoximetilo.

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

Como se usa en la presente, el término "fluoroalquilo C₁₋₆" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono y que además está sustituido con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos incluyen, sin carácter limitante, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo y 3,4-difluorohexilo.

De forma análoga, el término "fluoroalquilo C₁₋₄" se refiere a un fluoroalquilo C₁₋₄ que es un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono y que además está sustituido con uno o más átomos de flúor por átomo de carbono.

Como se usa en la presente, el término "ciano" se refiere a un grupo CN unido a la molécula principal a través del átomo de carbono del grupo CN.

Se pretende que el término "fenilo" indique un radical de benceno, con un H eliminado en el punto de conexión.

El término "heteroarilo", como se usa 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 (que incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo), pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, pirrolilo.

El término "heterociclo" o "heterocíclico", como se usa en la presente, 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, pirrolidinilo, azetidinilo, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo e isoxazolidinilo.

El término "cicloalquilo", como se usa 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, donde los dos anillos contienen puentes, están fusionados o son espirocíclicos. Los ejemplos representativos de cicloalquilo incluyen, sin carácter limitante, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Para los compuestos descritos en la presente, los grupos y sustituyentes de estos pueden seleccionarse según 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 una 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 contempla 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, se pretende que la expresión un agonista parcial de glicina del receptor de NMDA indique un compuesto que se une al receptor de NMDA y lo activa a través del sitio de unión a la glicina ortostérico y provoca una eficacia parcial con respecto a la glicina.

En el presente contexto, se pretende que la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto indique 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 propósito dependerán de la gravedad de la enfermedad (por ejemplo, depresión) o lesión, así como del peso y el estado general del sujeto. Se entenderá que se puede determinar una dosis adecuada utilizando experimentación rutinaria, 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. Se pretende que los términos incluyan el espectro completo de tratamientos para una enfermedad dada (por ejemplo, depresión) que sufre el paciente, tal como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retrasar el avance de la enfermedad (por ejemplo, depresión), para aliviar o mejorar los síntomas y complicaciones, y/o para curar o eliminar la enfermedad de la depresión. El paciente que se ha de tratar 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.

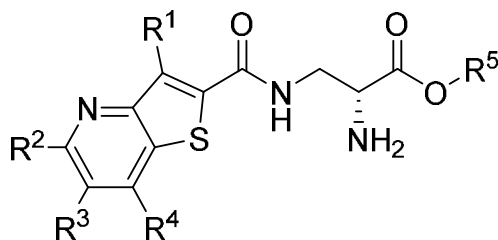
En el presente contexto, el término "profármaco" o "derivado de profármaco" indica un compuesto que, tras la administración a un sujeto vivo tal como un mamífero, preferentemente un ser humano, se convierte en el cuerpo en un resto farmacológicamente activo. La conversión tiene lugar preferentemente en un mamífero tal como en un ratón, rata, perro, minicerdo, conejo, mono y/o ser humano.

En el presente contexto, las expresiones "compuesto original" y "molécula original" indican el resto farmacológicamente activo obtenido tras la conversión de un profármaco correspondiente o administrado como el resto activo al paciente. Por ejemplo, se debe entender que el "compuesto original" es un compuesto de fórmula **V** ilustrado con el compuesto 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 1h, 1i, 1j, 1k, 1l, 1m, 1n, 1o o 1p.

2. Modalidades de la invención

A continuación, se divulgan las modalidades de la invención. La primera modalidad se denomina M1, la segunda modalidad se denomina M2 y así sucesivamente.

M1. Un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, 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 del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, ciano, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄;

5 R³ se selecciona del 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;

10 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, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ e hidroxihaloalquilo C₁₋₄;

L representa alquileno C₁₋₃;

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

20 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₅, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo, hidroxihaloalquilo C₁₋₄, R⁸, WR⁸ y W(OR⁹);

W se selecciona del grupo que consiste en alquileno C₁₋₃ y -CH₂C(O)-;

25 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, 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, donde dichos alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃ están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 F; y

R⁹ es alquilo C₁₋₃ sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 F.

M2. El compuesto de acuerdo con la modalidad M1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

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

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

R³ se selecciona del 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;

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

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, 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, donde dichos alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃ están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 F;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₅, R⁸, WR⁸ y W(OR⁹);

W es alquilenos C₁₋₃;

- 5 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, 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, donde dichos alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃ están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 F; y

R⁹ es alquilo C₁₋₃ sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 F.

- 10 M3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades M1 a M2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹ es hidrógeno.

M4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades M1 a M3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R² es hidrógeno.

- 15 M5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades M1 a M4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y halógeno.

M6. El compuesto de acuerdo con la modalidad M5, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y metilo.

- 20 M7. El compuesto de acuerdo con la modalidad M6, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es hidrógeno.

M8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades M1 a M2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹, R², y R³ son hidrógeno.

M9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades M1 a M8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R⁴ es alquilo C₁₋₄.

- 25 M10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades M1 a M9, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R⁴ es metilo.

M11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades M1 a M8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R⁴ es fluoroalquilo C₁₋₄.

- 30 M12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades M1 a M8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R⁴ es halógeno.

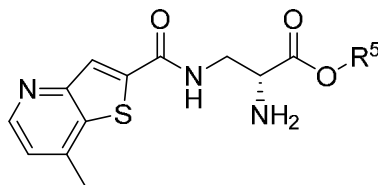
M13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades M1 a M8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R⁴ es fenilo sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₃.

M14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades M1 a M8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R⁴ es alcoxi C₁₋₄.

- 35 M15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades M1 a M7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, NR^aR^b, SR^cR^d, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno y fenilo sin sustituir o sustituido con etilo.

M16. El compuesto de acuerdo con la modalidad M15, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroximetilo, isopropoxi, etoxi, metoxi, bromo, fluoro, dimetilamino, metiltio y etilfenilo.

5 M17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



Ia

M18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades M1 a M17, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, -CH₂-ciclopropilo, 2-metoxietilo, isopentilo, bencilo, ciclohexilo, 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etilo y fenilo.

M19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades M1 a M18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R⁵ es un alquilo C₁₋₅.

20 M20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades M1 a M19, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo e isopropilo.

M21. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades M1 a M20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo y butilo.

25 M22. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades M1 a M21, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo.

M23. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades M1 a M22, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R⁵ es metilo.

30 M24. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades M1 a M22, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R⁵ es etilo.

M25. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades M1 a M24 que se selecciona del grupo que consiste en:

(R)-2-amino-3-(7-(difluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo;

(R)-2-amino-3-(7-ciclopropiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo;

35 (R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo;

(R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de etilo;

(R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de propilo;

(R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de isopropilo;

(R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de ciclopropilo;
 (R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de butilo;
 (R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de isobutilo;
 (R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de ciclopropilmetilo;
 5 (R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de 2-metoxietilo;
 (R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de isopentilo;
 (R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo;
 (R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de ciclohexilo;
 (R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de fenilo;
 10 (R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de (2-oxo-2-pirrolidin-1-il-
 etilo);
 (R)-2-amino-3-(7-(2-etilfenil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo;
 (R)-2-amino-3-(7-metoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo;
 (R)-2-amino-3-(7-(trifluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo;
 15 (R)-2-amino-3-(7-isopropoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo;
 (R)-2-amino-3-(7-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo;
 (R)-2-amino-3-(7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo;
 (R)-2-amino-3-(7-(fluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo;
 (R)-2-amino-3-(6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo; y
 20 (R)-2-amino-3-(6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo; o una sal
 farmacéuticamente aceptable de este.

M26. El compuesto de acuerdo con la modalidad M1 que se selecciona del grupo que consiste en:

(R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo;
 25 (R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de etilo;
 (R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de propilo;
 (R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de isopropilo;
 (R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de ciclopropilo;
 (R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de butilo;
 30 (R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de isobutilo;
 (R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de ciclopropilmetilo;
 (R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de 2-metoxietilo;
 (R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de isopentilo;
 (R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo;
 35 (R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de ciclohexilo; y
 (R)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de fenilo; o una sal
 farmacéuticamente aceptable de este.

M27. El compuesto de acuerdo con la modalidad M1 que se selecciona del grupo que consiste en:

(*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo;

(*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de etilo;

5 (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de propilo; y

(*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de isobutilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

M28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con cualquiera de las modalidades M1 a M27 y uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

M29. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades M1 a M27 para su uso como medicamento.

M30. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades M1 a M28 para uso en el tratamiento de la depresión.

M31. El compuesto o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad M30, donde 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, incluida la depresión bipolar I y la depresión bipolar II, y depresión leve, moderada o grave.

M32. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades M1 a M28 para uso en el tratamiento de una afección seleccionada entre ideación suicida, trastorno bipolar (incluida la depresión bipolar), trastorno obsesivo compulsivo y estado epiléptico.

M33. 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 de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades M1 a M28 a un paciente (por ejemplo, un paciente humano) que lo necesite.

M34. El método para el tratamiento de la depresión de acuerdo con la modalidad M33, donde 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, incluida la depresión bipolar I y la depresión bipolar II, y depresión leve, moderada o grave.

M35. Uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades M1 a M28 para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la depresión.

M36. El uso de un compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad M35, 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, incluida la depresión bipolar I y la depresión bipolar II, y depresión leve, moderada o grave.

La referencia a los compuestos englobados por la invención incluye la sustancia libre de los compuestos de la invención, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención, tales como las sales de adición de ácido o sales de adición de base, y las formas polimórficas y amorfas de los compuestos de la invención y de las sales farmacéuticamente aceptables de estos. Además, los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden existir potencialmente en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Tanto las formas solvatadas como las no solvatadas están abarcadas por la presente invención.

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 estos también constituyen modalidades de la invención.

Las formas racémicas se pueden 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 la liberación del compuesto amínico ópticamente activo por tratamiento con una base. La separación de tales sales diastereoméricas puede lograrse, por ejemplo, mediante cristalización fraccional. Los ácidos ópticamente activos adecuados para este fin pueden 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 pueden 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 posterior del auxiliar quiral. Cualquiera de los métodos anteriores puede aplicarse para resolver los enantiómeros ópticos de los compuestos de la invención per se o para resolver los enantiómeros ópticos de intermedios sintéticos, los cuales pueden convertirse a continuación mediante métodos descritos en la presente en productos finales resueltos ópticamente 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, y Resolutions", John Wiley y Sons, Nueva York, 1981. Los compuestos con actividad óptica también se pueden preparar a partir de materiales de partida con actividad óptica.

En esta invención también se incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son similares a los reivindicados en la fórmula I, donde uno o más átomos están representados 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 normalmente 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 modalidad 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 los isótopos de hidrógeno tales como deuterio es inmaterial (aproximadamente un 0.015%) respecto al grado de sustitución isotópica estable de los compuestos indicados en la presente. Por tanto, como se usa en 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 el experto.

En una modalidad, 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 modalidad 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 (compuestos originales y sus respectivos profármacos) se utilizan generalmente como la sustancia libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de esta. Cuando un compuesto de la invención contiene una base libre, tales sales pueden prepararse de manera convencional tratando una solución o suspensión de una base libre de un compuesto de la invención 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 presente contexto, indique sales atóxicas, es decir, fisiológicamente aceptables.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales formadas con ácidos orgánicos y/o inorgánicos en los átomos de nitrógeno de la molécula original. 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 modalidad de la invención, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de cloruro de hidrógeno.

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

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

Se pueden encontrar ejemplos adicionales de ácidos y bases útiles para formar sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en Stahl y Wermuth (Eds) "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 que se han enumerado anteriormente.

Como se ha descrito anteriormente, la presente invención puede ser útil en el tratamiento de la depresión y trastornos depresivos. Por lo tanto, en una modalidad, un compuesto de la invención se usa 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 - 10.^a revisión, publicada periódicamente por la Organización Mundial de la Salud) o cualquier otro sistema de clasificación psiquiátrica.

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

Así, en una modalidad 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 un estado de ánimo deprimido, pérdida de interés (anhedonia), cambios en el peso o apetito, problemas de sueño, actividad psicomotora (objetiva o subjetiva), fatigabilidad, inutilidad, dificultad de concentración, ideación suicida, pérdida de confianza, disfunción sexual y autorreproche.

El experto está familiarizado con varias pruebas para medir la mejora de los síntomas depresivos.

Son ejemplos de pruebas para medir las mejoras, sin carácter limitante, la escala HAM-D o MADRS.

En una modalidad, la depresión es un trastorno depresivo mayor.

En una modalidad adicional, la depresión es una depresión resistente al tratamiento.

En una modalidad 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, incluida la depresión bipolar I y la depresión bipolar II, y depresión leve, moderada o grave.

5 En una modalidad de la invención, el compuesto de la invención se usa en el tratamiento del dolor [Expert Rev Clin Pharmacol. 1 de mayo de 2011; 4(3): 379–388].

En una modalidad adicional, el dolor es dolor neuropático.

10 Los modelos animales preclínicos han demostrado efectos procognitivos y de tipo antidepresivo 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 lo tanto, en una modalidad de la invención, un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se usa en el tratamiento de una afección seleccionada entre ideación suicida, trastorno bipolar (incluida la depresión bipolar), trastorno obsesivo compulsivo y estado epiléptico

En una modalidad adicional, la afección es ideación suicida.

15 En una modalidad de la invención, el compuesto de la invención se usa en el tratamiento de un trastorno neurológico o trastorno neuropsiquiátrico.

a. Tratamiento combinado

En una modalidad de la invención, los compuestos de la invención son para su uso como tratamiento independiente como único compuesto activo. En otra modalidad de la invención, los compuestos de la invención pueden usarse combinados con otros agentes útiles en el tratamiento de trastornos tales como la depresión. Se pretende que las expresiones "uso combinado", "en combinación con" y "una combinación de" y similares, como se usan en la presente en el contexto del método de la invención que comprende la administración combinada de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, y otro compuesto, compuesto que es útil en el tratamiento de una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, se refieran a la administración de un compuesto de la invención de forma simultánea o secuencial, en cualquier orden, junto con dicho otro compuesto.

20

25

Los dos compuestos pueden administrarse de forma simultánea o secuencial 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 vía, por ejemplo, por administración oral, por depósito, por inyección intramuscular o por inyección intravenosa; o mediante diferentes vías en las que un compuesto se administra, por ejemplo, por vía oral o se coloca en un 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.

30

35

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 diferentes 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 compuestos diferentes 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 favorablemente con los 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-adenosilmetionina; 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 contienen un compuesto de la invención, ya sea como el único compuesto activo o combinado con otro compuesto activo, pueden formularse específicamente para la 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 ha de tratar, de la naturaleza de la afección que se ha de tratar y el principio activo.

d. Dosis

En una modalidad, 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 dosis diarias pueden estar en el intervalo de 1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal al día. Las dosis exactas dependerán de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y el estado general del sujeto que se ha de tratar, la naturaleza y la gravedad de la afección que se ha de tratar, cualesquiera enfermedades concomitantes que se han de tratar, el efecto deseado del tratamiento y otros factores conocidos por los expertos en la técnica.

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

En una modalidad, la frecuencia de administración es de una vez a la semana.

En una modalidad, la frecuencia de administración es de dos veces a la semana.

Una dosis oral típica para adultos estará en el intervalo de 500-3000 mg/día de un compuesto de la presente invención, tal como 700-2800 mg/día, tal como 1000-2000 mg/día o 1200-1700 mg/día. Convenientemente, los compuestos de la invención se administran en una forma farmacéutica 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 modalidad, la frecuencia de administración es de 1, 2, 3, 4 o 5 veces al día.

En una modalidad, la frecuencia de administración es de una vez a la semana.

En una modalidad, la frecuencia de administración es de dos veces a la 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 farmacéutica 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 modalidad, la frecuencia de administración es de una vez a la semana.

En una modalidad, la frecuencia de administración es de dos veces a la semana.

4. Formulaciones farmacéuticas y excipientes

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

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

Las composiciones farmacéuticas para 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 para disolver o suspender en un líquido apropiado.

Las formas farmacéuticas orales sólidas se pueden presentar en forma de unidades discretas (por ejemplo, comprimidos o cápsulas duras o blandas), conteniendo cada una una cantidad predeterminada del principio activo, y preferentemente uno o más excipientes adecuados. Cuando sea apropiado, las formas farmacéuticas sólidas se pueden preparar con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o se pueden formular de modo que proporcionen una liberación modificada del principio activo tal como una liberación retardada o prolongada de acuerdo con métodos muy conocidos en la técnica. Cuando sea

apropiado, la forma farmacéutica sólida puede ser una forma farmacéutica que se desintegre en la saliva, tal como, por ejemplo, un comprimido oral-dispersable.

Los ejemplos de excipientes adecuados para la formulación oral sólida incluyen, sin carácter limitante, celulosa microcristalina, almidón de maíz, lactosa, manitol, povidona, croscarmelosa sódica, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, pectina, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres alquílicos inferiores de celulosa. De forma similar, la formulación sólida puede incluir excipientes para formulaciones de liberación retardada o prolongada conocidos 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 ejemplo, mezclando el principio 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, por ejemplo, en forma de polvo, gránulo o minicomprimido. La cantidad de excipiente sólido variará ampliamente, pero normalmente oscilará entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1 g por unidad de dosificación.

Las formas farmacéuticas orales líquidas pueden presentarse como, por ejemplo, elixires, jarabes, gotas orales o una cápsula de relleno líquido. Las formas farmacéuticas orales líquidas se pueden presentar también como polvos para una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso. Los ejemplos de excipientes adecuados para la formulación oral líquida incluyen, sin carácter limitante, etanol, propilenglicol, glicerol, polietilenglicoles, poloxámeros, sorbitol, polisorbato, mono- y diglicéridos, ciclodextrinas, aceite de coco, aceite de palma y agua. Las formas farmacéuticas 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 de agua en aceite.

Se pueden utilizar excipientes adicionales en las 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 han de reconstituir en soluciones o dispersiones estériles para inyección o infusión antes de su uso. Los ejemplos de excipientes adecuados para la formulación parenteral incluyen, sin carácter limitante, agua, aceite de coco, aceite de palma y soluciones de ciclodextrinas. Las formulaciones acuosas deben tamponarse adecuadamente en caso necesario y convertirse en isotónicas con suficiente solución salina o glucosa.

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

Es necesario que los excipientes utilizados para cualquier formulación farmacéutica sean adecuados para la vía de administración prevista y sean compatibles con los principios activos.

5. Compuestos de la invención

Tabla 1: Ejemplos de compuestos originales de la invención

Ejemplo	Nombre	estructura
Compuesto 1a	Ácido (<i>R</i>)-2-amino-3-(7-(difluorometil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoico	
Compuesto 1b	Ácido (<i>R</i>)-2-amino-3-(7-ciclopropiltieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoico	
Compuesto 1c	Ácido (<i>R</i>)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoico	
Compuesto 1d	Ácido (<i>R</i>)-2-amino-3-(7-(2-etilfenil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoico	
Compuesto 1e	Ácido (<i>R</i>)-2-amino-3-(7-metoxitieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoico	
Compuesto 1f	Ácido (<i>R</i>)-2-amino-3-(7-(trifluorometil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoico	
Compuesto 1g	Ácido (<i>R</i>)-2-amino-3-[(7-isopropoxitieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoico	
Compuesto 1h	Ácido (<i>R</i>)-2-amino-3-[(7-bromotieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoico	

5

10

15

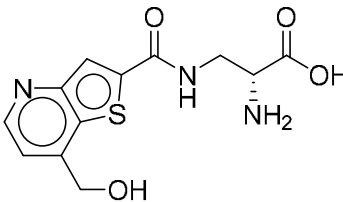
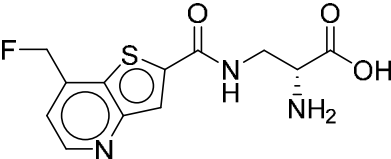
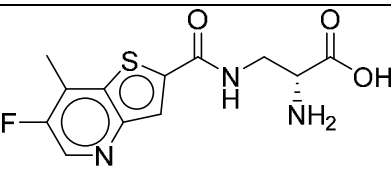
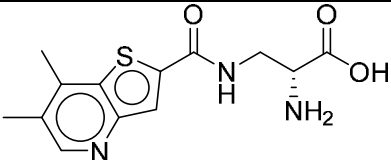
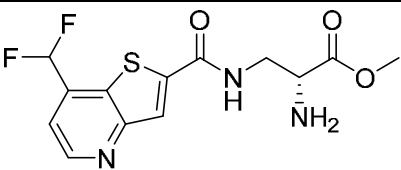
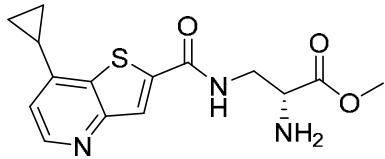
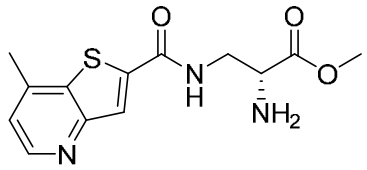
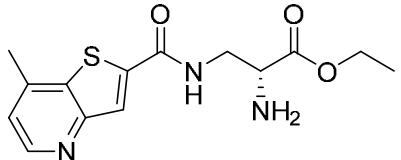
Compuesto 1i	Ácido (<i>R</i>)-2-amino-3-[(7-hidroximetiltieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoico	
Compuesto 1j	Ácido (<i>R</i>)-2-amino-3-[(7-(fluorometil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido]propanoico	
Compuesto 1k	Ácido (<i>R</i>)-2-amino-3-[(6-fluoro-7-metiltieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoico	
Compuesto 1l	Ácido (<i>R</i>)-2-amino-3-[(6,7-dimetiltieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoico	

Tabla 2: Ejemplos de profármacos de la invención

20

25

30

Ejemplo	Nombre	Estructura
Compuesto 2a	(<i>R</i>)-2-Amino-3-(7-(difluorometil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo	
Compuesto 2b	(<i>R</i>)-2-Amino-3-(7-ciclopropiltieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo	
Compuesto 2c	(<i>R</i>)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo	
Compuesto 2d	(<i>R</i>)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoato de etilo	

5

10

15

20

25

30

Compuesto 2e	(<i>R</i>)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoato de propilo	
Compuesto 2f	(<i>R</i>)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoato de isopropilo	
Compuesto 2g	(<i>R</i>)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoato de ciclopropilo	
Compuesto 2h	(<i>R</i>)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoato de butilo	
Compuesto 2i	(<i>R</i>)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoato de isobutilo	
Compuesto 2j	(<i>R</i>)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoato de ciclopropilmetilo	
Compuesto 2k	(<i>R</i>)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoato de 2-metoxietilo	
Compuesto 2l	(<i>R</i>)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoato de isopentilo	
Compuesto 2m	(<i>R</i>)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo	

5

10

15

20

25

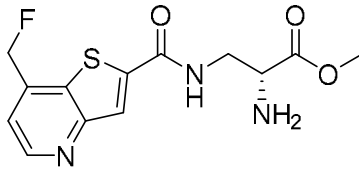
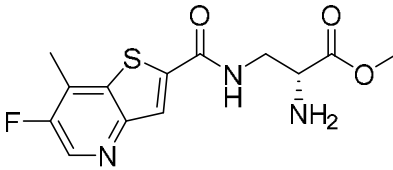
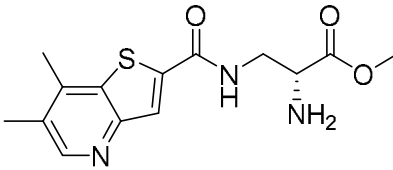
30

35

Compuesto 2n	(<i>R</i>)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoato de ciclohexilo	
Compuesto 2o	(<i>R</i>)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoato de fenilo	
Compuesto 2p	(<i>R</i>)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoato de 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etilo	
Compuesto 2q	(<i>R</i>)-2-Amino-3-(7-(2-etilfenil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo	
Compuesto 2r	(<i>R</i>)-2-Amino-3-(7-metoxitieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo	
Compuesto 2s	(<i>R</i>)-2-Amino-3-(7-(trifluorometil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo	
Compuesto 2t	(<i>R</i>)-2-Amino-3-(7-isopropoxitieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo	
Compuesto 2u	(<i>R</i>)-2-Amino-3-(7-bromotieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo	
Compuesto 2v	(<i>R</i>)-2-Amino-3-(7-(hidroximetil)tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo	

5

10

Compuesto 2w	(R)-2-Amino-3-(7-(fluorometil)tieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo	
Compuesto 2x	(R)-2-Amino-3-(6-fluoro-7-metiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo	
Compuesto 2y	(R)-2-Amino-3-(6,7-dimetiltieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo	

6. SECCIÓN EXPERIMENTAL

a. Preparación de los compuestos de la invención

15

Los compuestos de la presente invención de fórmula general I, donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se han definido anteriormente, pueden prepararse mediante los métodos que se exponen en los siguientes Esquemas de reacción 1-18 y en los ejemplos. En los métodos descritos, es posible hacer uso de variantes o modificaciones, las cuales son conocidas por los químicos expertos en la técnica o podrían ser evidentes para el experto 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.

20

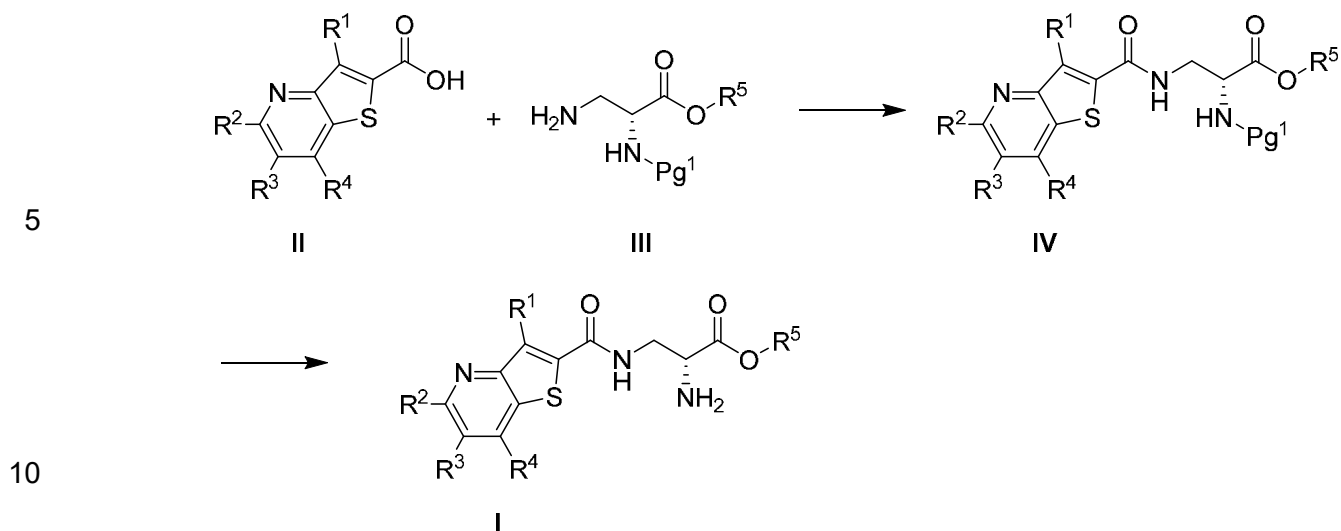
25

Los esquemas pueden involucrar 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 tales grupos son muy conocidos en la técnica y pueden encontrarse en T. Green *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 1991, 2.^a Edición, John Wiley & Sons, Nueva York.

30

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

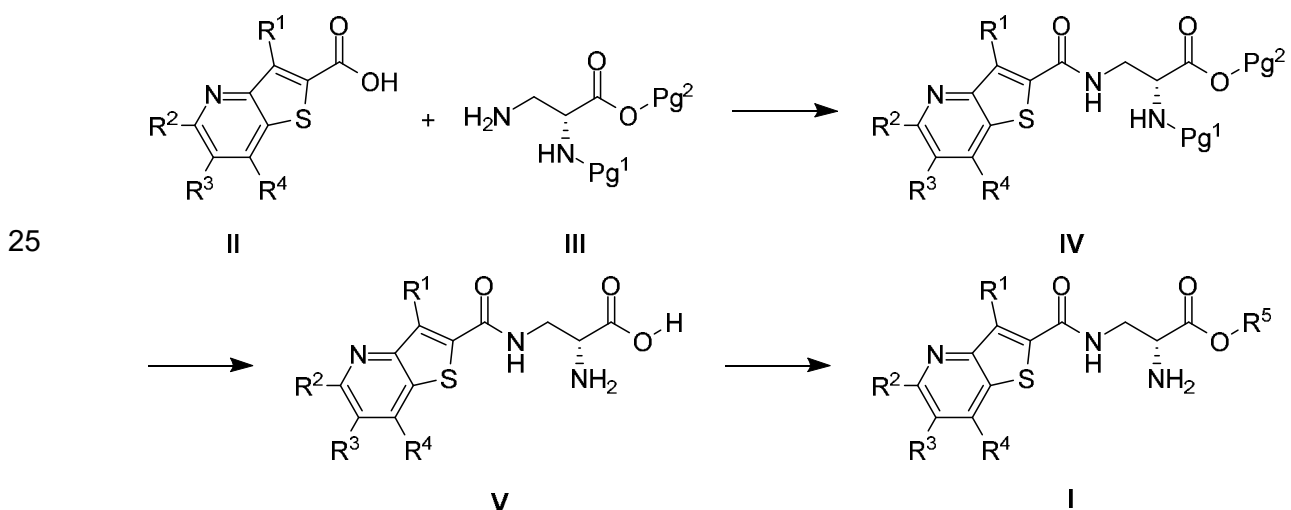
Esquema 1



Los compuestos de fórmula general I (Esquema 1) pueden prepararse a partir de compuestos con fórmula general IV mediante procedimientos de desprotección convencionales. A modo de ejemplo, los compuestos de fórmula general I (Esquema 1) pueden prepararse a partir de compuestos con fórmula general IV donde Pg¹ es un grupo *N*-Carbobenciloxi (Cbz) y R⁵ es como se define en la fórmula general I.

Los compuestos con fórmula general IV pueden prepararse mediante compuestos de fórmula general III con ácidos carboxílicos (o sales de estos) de fórmula general II mediante un acoplamiento peptídico convencional tal como usando 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

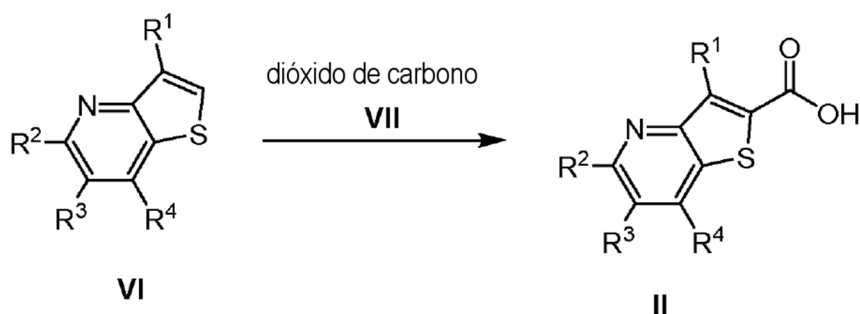


Los compuestos de fórmula general I (Esquema 2) pueden prepararse a partir de compuestos con fórmula general V mediante procedimientos de esterificación convencionales. A modo de ejemplo, los compuestos de fórmula general I (Esquema 2) pueden prepararse a partir de compuestos con fórmula general V mediante el tratamiento con un reactivo tal como cloruro de tionilo en metanol (R⁵ = Me). Los compuestos de fórmula general V pueden prepararse a partir de compuestos con fórmula general IV

mediante procedimientos de desprotección convencionales. A modo de ejemplo, los compuestos de fórmula general **V** (Esquema 2) pueden prepararse a partir de compuestos con fórmula general **IV** donde Pg¹ es Cbz y Pg² es bencilo usando condiciones tales como HBr en ácido acético.

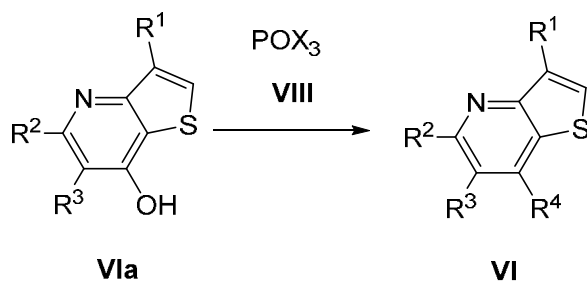
Los compuestos con fórmula general **IV** pueden prepararse mediante compuestos de fórmula general **III** con ácidos carboxílicos (o sales de estos) de fórmula general **II** mediante un acoplamiento peptídico convencional tal como usando tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio en presencia de una base tal como *N,N*-diisopropiletilamina en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida.

Esquema 3



El ácido tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (o una sal de este) de fórmula general **II** (Esquema 3) puede obtenerse a partir de tieno[3,2-*b*]piridina de fórmula general **VI** mediante la desprotonación a baja temperatura usando una base tal como diisopropilamiduuro de litio (LDA) en un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF) y a continuación la adición de dióxido de carbono **VII** y permitiendo que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente.

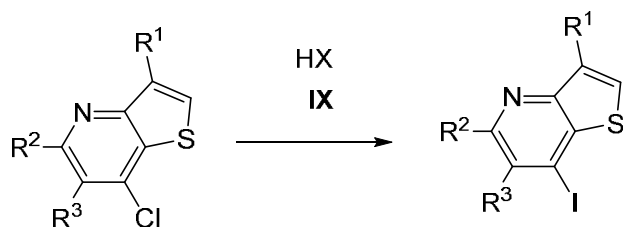
Esquema 4



La tieno[3,2-*b*]piridina de fórmula general **VI** donde R⁴ es Cl, se puede adquirir de proveedores comerciales. La tieno[3,2-*b*]piridina de fórmula general **VI** donde R⁴ es Br (Esquema 4) puede obtenerse mediante el tratamiento del compuesto **VIa** con un reactivo tal como oxibromuro de fósforo (V) **VIII** a temperatura elevada.

Esquema 5

5

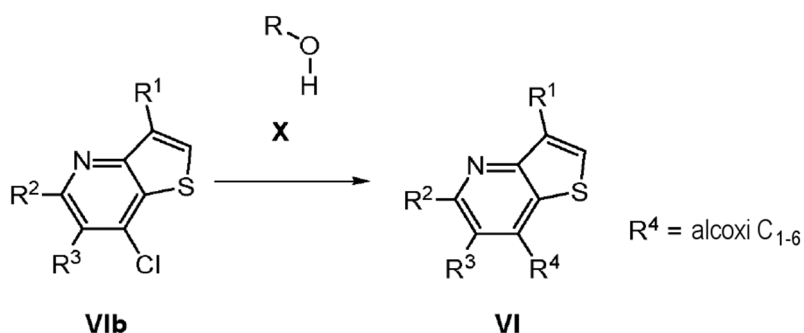
**VIb****VIc**

10

La tieno[3,2-*b*]piridina de fórmula general **VIc** (Esquema 5) puede obtenerse mediante el tratamiento del compuesto **VIb** en unas condiciones de reacción tales como HI en agua a temperatura elevada.

Esquema 6

15

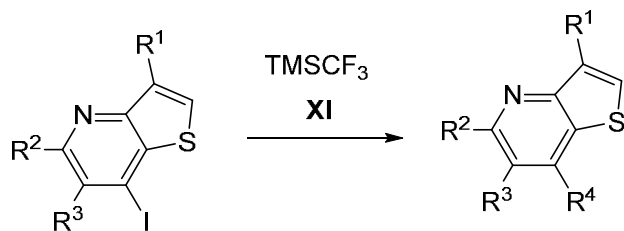
**VIb****VI**

20

a tieno[3,2-*b*]piridina de fórmula general **VI** (Esquema 6) donde R^4 es alcoxi C_{1-6} puede obtenerse mediante el tratamiento del compuesto **VIb** en unas condiciones de reacción tales como en presencia de un alcohol ROH **X**, desprotonado con una base tal como sodio, a temperatura elevada.

Esquema 7

25

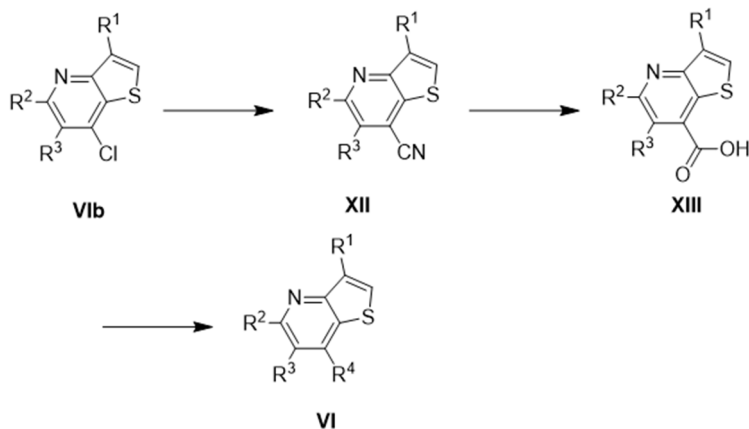
**VIc****VI**

30

35

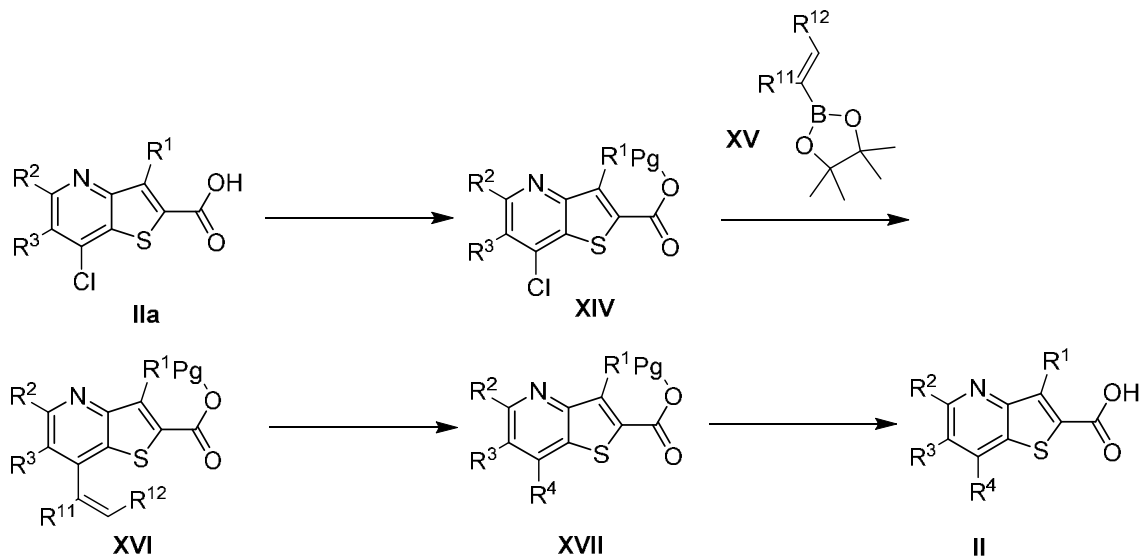
La tieno[3,2-*b*]piridina de fórmula general **VI** (Esquema 7) donde R^4 puede ser trifluorometilo como se describe en la Fórmula general I puede obtenerse mediante el tratamiento del compuesto **VIc**, en unas condiciones de reacción tales como en presencia de un catalizador metálico tal como yoduro de cobre, un reactivo tal como fluoruro de potasio, y un precursor perfluorado tal como trimetil(trifluorometil)silano (TMSCF₃) **XI**.

Esquema 8



La tieno[3,2-*b*]piridina de fórmula general **VI** (Esquema 8) donde R^4 puede ser $-\text{CH}_2\text{OH}$ como se describe en la Fórmula general I puede obtenerse a partir del compuesto **XIII**, mediante el tratamiento con un agente reductor tal como borohidruro de sodio. El compuesto **XIII** puede obtenerse a partir del compuesto **XII** en unas condiciones de reacción tales como ácido clorhídrico en metanol. El compuesto **XII** puede obtenerse a partir del compuesto **VIb** usando un reactivo tal como cianuro de zinc en presencia de un catalizador metálico tal como el complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano, y bis(dibencilidenoacetona)paladio y zinc.

Esquema 9

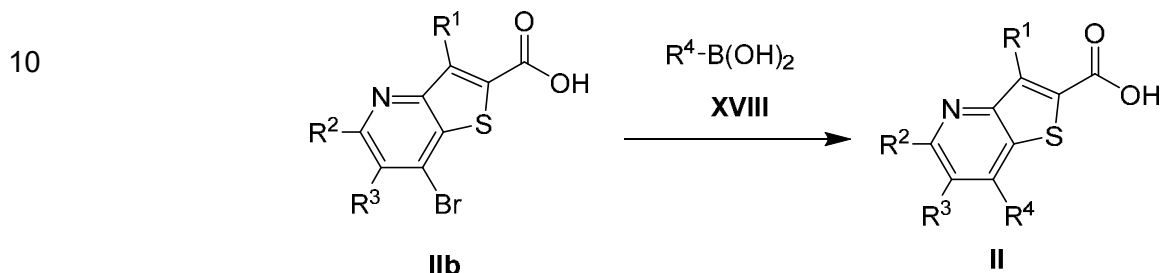


El ácido tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico de fórmula general **II** (o una sal de este) (Esquema 9), donde R^4 puede ser como se describe en la Fórmula general I, puede prepararse a partir del correspondiente éster donde Pg puede ser metilo como en los compuestos de fórmula general **XVII** mediante una hidrólisis en condiciones acuosas en una diversidad de condiciones conocidas por los químicos expertos en la técnica. Los compuestos de fórmula general **XVII** pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general **XVI** en unas condiciones de reacción tales como hidrogenación en

presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón. Los compuestos de fórmula general **XVI** pueden obtenerse haciendo reaccionar compuestos de fórmula general **XIV** con reactivos de fórmula general **XV** en unas condiciones de reacción tales como en presencia de un catalizador tal como el complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano, y una base tal como carbonato de potasio.

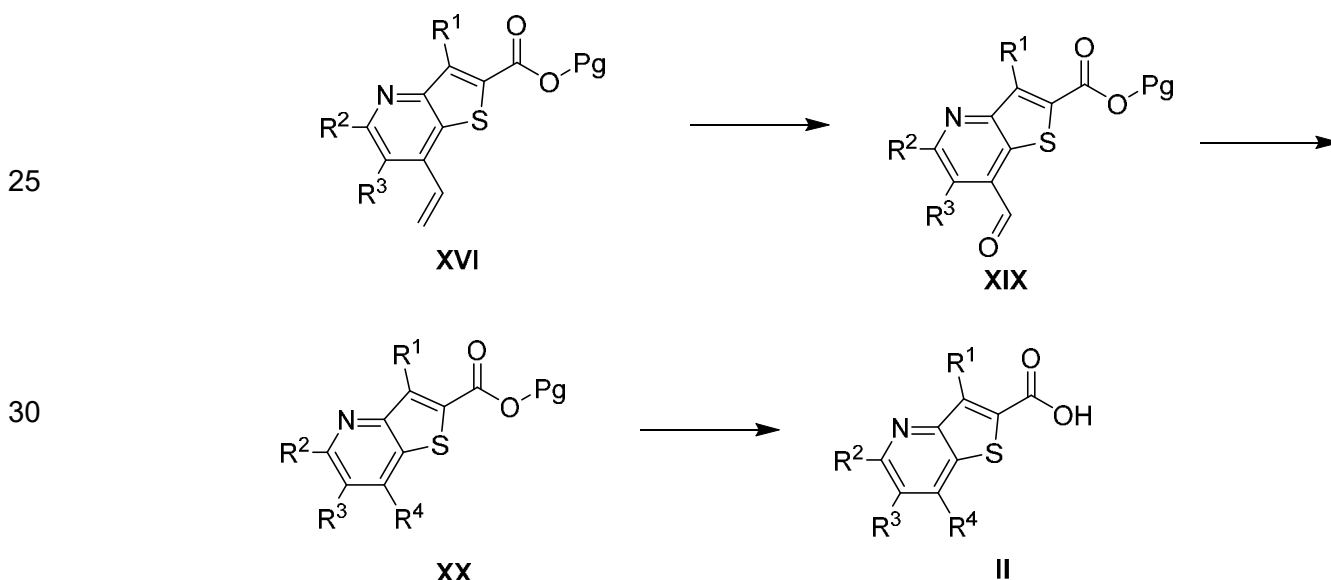
- 5 Los compuestos de fórmula general **XIV** donde Pg es metilo pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general **Ila** mediante el tratamiento con un reactivo tal como cloruro de tionilo en metanol como disolvente.

Esquema 10



- 15 Los compuestos de fórmula general **II** (o una sal de estos) donde R^4 es como se describe para la Fórmula I (Esquema 10) pueden obtenerse haciendo reaccionar compuestos de fórmula general **IIb** con reactivos de fórmula general **XVIII** en presencia de un catalizador tal como el complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano o [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y una base tal como carbonato de sodio.

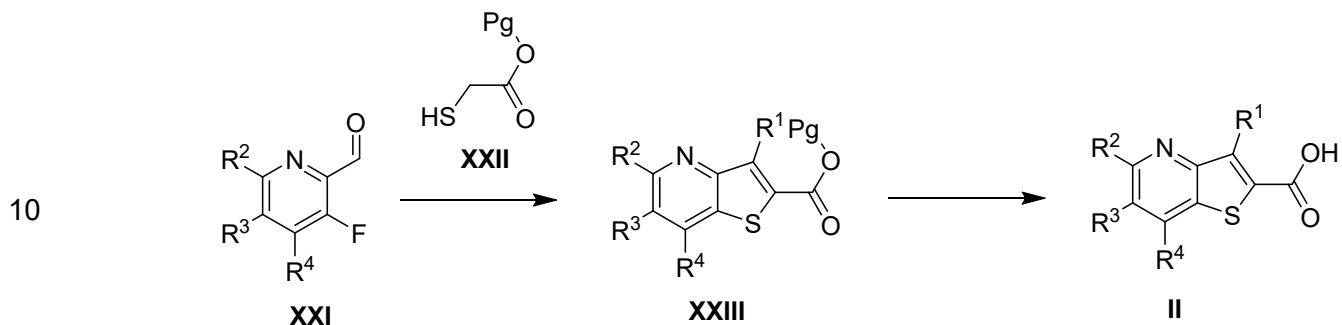
Esquema 11



- 35 El ácido tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (o una sal de este) de fórmula general **II** (Esquema 11) donde R^4 puede ser difluorometilo como se describe en la Fórmula general I puede prepararse a partir del correspondiente éster donde Pg puede ser metilo como en los compuestos de fórmula general **XX** mediante una hidrólisis en condiciones acuosas en una diversidad de condiciones conocidas por químicos expertos en la técnica. Los compuestos de fórmula general **XX** donde R^4 puede ser difluorometilo pueden prepararse

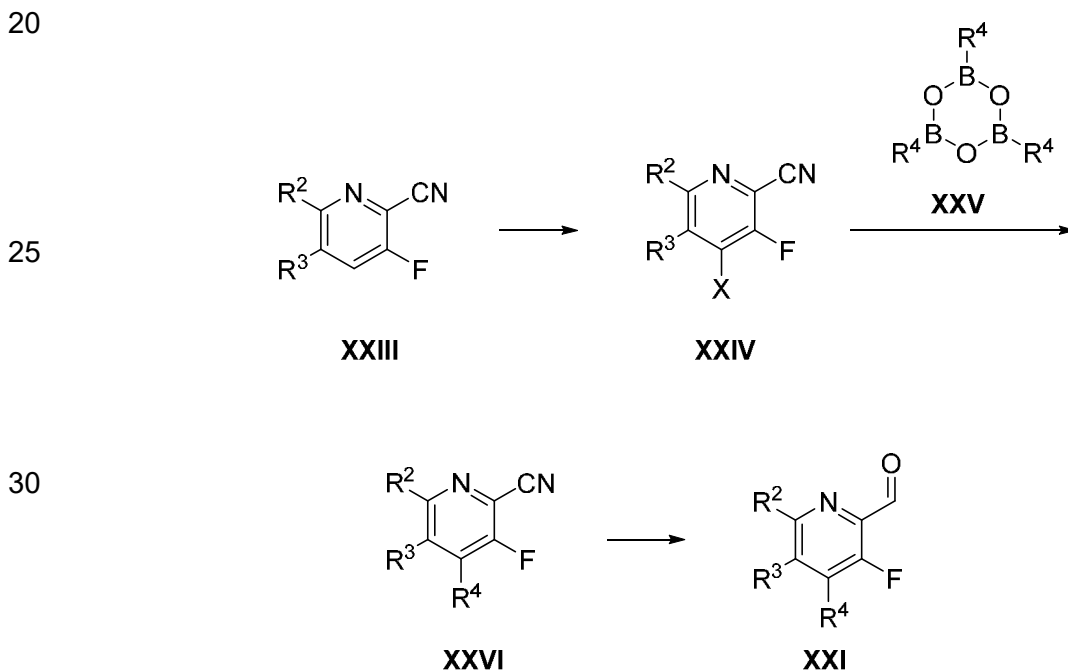
mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula general **XIX** con reactivos tales como trifluoruro de (dietilamino)azufre. Los compuestos de fórmula general **XIX** pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general **XVI**, en presencia de ozono y a continuación mediante el tratamiento con un reactivo tal como trifenilfosfina.

5 Esquema 12



El ácido tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico de fórmula general **II**, donde R^1 es hidrógeno (o una sal de este) (Esquema 12), puede prepararse a partir del correspondiente éster donde Pg puede ser metilo como en los compuestos de fórmula general **XXIII** mediante una hidrólisis en condiciones acuosas conocidas por los químicos expertos en la técnica. Los compuestos de fórmula general **XXIII** pueden prepararse mediante la reacción de aldehídos de fórmula general **XXI** con un reactivo de fórmula general **XXII** en presencia de una base tal como trietilamina.

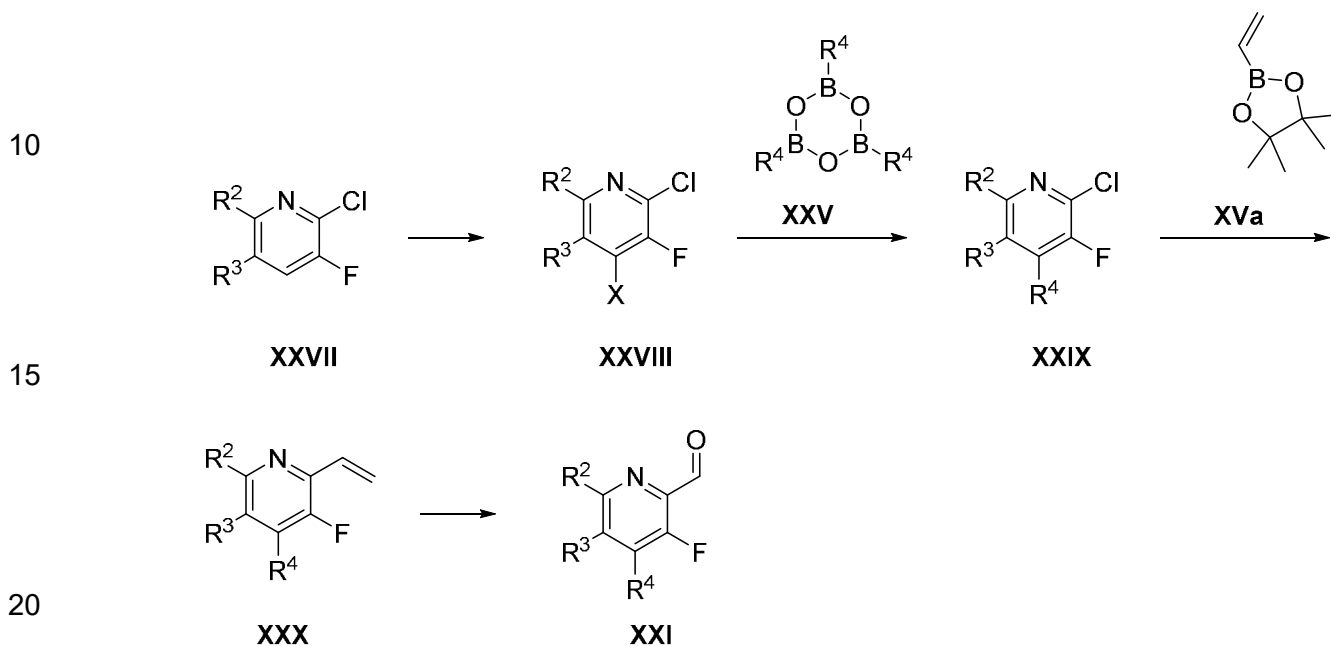
Esquema 13



35 Los aldehídos de fórmula general **XXI** (Esquema 13) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general **XXVI** usando un reactivo reductor tal como hidruro de diisobutilaluminio. Los compuestos de fórmula general **XXVI** pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general **XXIV**, donde X es un halógeno tal como yodo, mediante la reacción con un reactivo tal como **XXV** en presencia de un

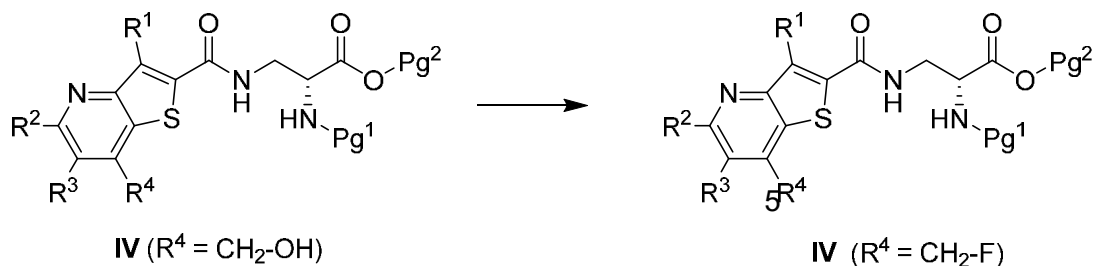
catalizador tal como el complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano, y una base tal como fosfato de potasio. Los compuestos de fórmula general **XXIV** pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general **XXIII**, mediante una desprotonación usando una base tal como diisopropilamiduro de litio y a continuación la adición de una especie de halógeno electrófila tal como yodo molecular.

Esquema 14



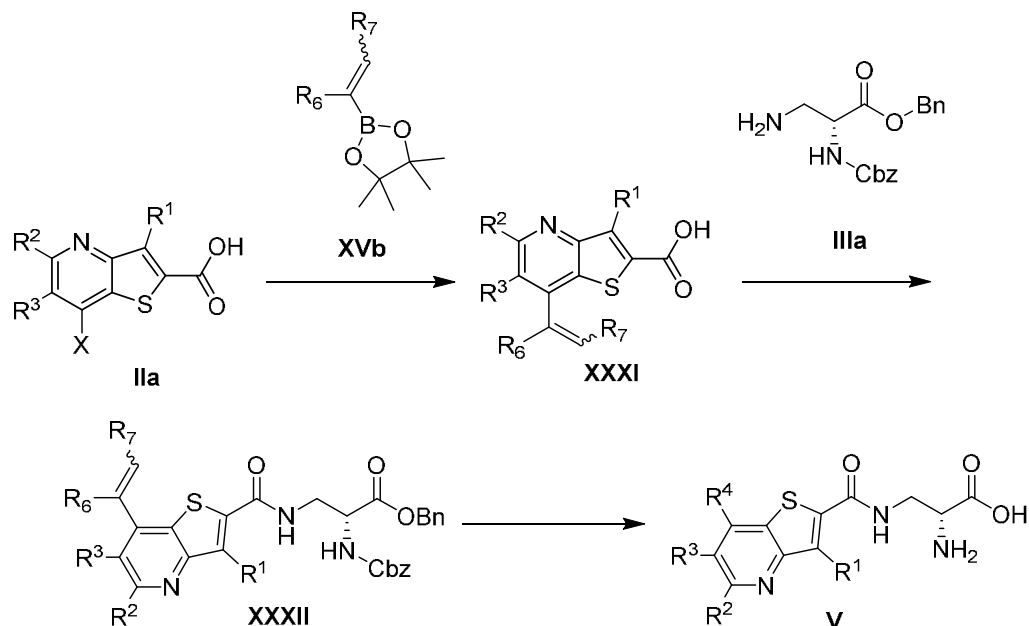
Los aldehídos de fórmula general **XXI** (Esquema 14) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general **XXX**, en unas condiciones de reacción tales como en presencia de ozono y a continuación mediante el tratamiento con un reactivo tal como trifenilfosfina. Los compuestos de fórmula general **XXX** puede obtenerse haciendo reaccionar compuestos de fórmula general **XXIX** con reactivos de fórmula general **XVa**, en unas condiciones de reacción tales como en presencia de un catalizador tal como el complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano, y una base tal como carbonato de potasio. Los compuestos de fórmula general **XXIX** pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general **XXVIII**, donde **X** es un halógeno tal como yodo, mediante la reacción con un reactivo tal como **XXV** en presencia de un catalizador tal como el complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano, y una base tal como carbonato de potasio. Los compuestos de fórmula general **XXVIII** pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general **XXVII**, mediante una desprotonación usando una base tal como diisopropilamiduro de litio y a continuación la adición de una especie de halógeno electrófila tal como yodo molecular.

Esquema 15



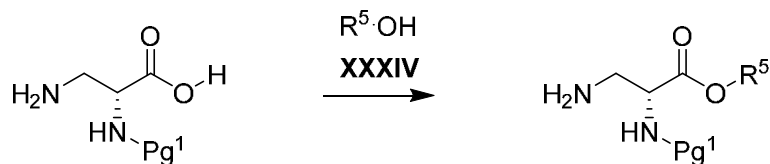
Los compuestos de fórmula general **IV** (Esquema 15) donde $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{F}$ pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general **IV** donde $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{OH}$ usando reactivos tales como trifluoruro de (dietilamino)azufre.

10 Esquema 16



Los compuestos de fórmula general **V** (Esquema 16) pueden prepararse a partir de compuestos con fórmula general **XXXII** en unas condiciones de reacción tales como una hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón. Los compuestos con fórmula general **XXXII** pueden prepararse haciendo reaccionar aminas protegidas tales como **IIIa** con ácidos carboxílicos de fórmula general **XXXI** mediante métodos de acoplamiento peptídico convencionales tales como usando 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. Los compuestos de fórmula general **XXXI** puede obtenerse haciendo reaccionar compuestos de fórmula general **IIa** donde X es Cl o Br, con un reactivo de fórmula **XVb** en unas 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.

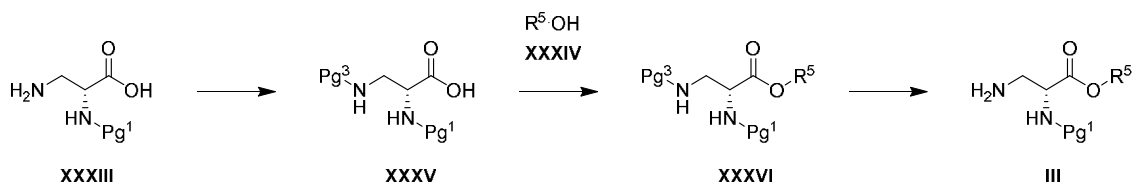
35 Esquema 17



XXXIII

III

Los compuestos de fórmula general III donde R⁵ es como se define en la presente (Esquema 17) pueden prepararse haciendo reaccionar ácidos carboxílicos de fórmula XXXIII con alcoholes de fórmula XXXIV usando procedimientos convencionales de esterificación.

Esquema 18

XXXIII

XXXV

XXXVI

III

Los compuestos de fórmula general III donde R⁵ es como se define en la presente (Esquema 18) pueden prepararse mediante la desprotección de compuestos de fórmula general XXXVI donde Pg³ podría ser un grupo protector de tipo *tert*-butiloxicarbonilo (Boc) y Pg¹ podría ser un benciloxicarbamato (Cbz). Los compuestos de fórmula general XXXVI donde R⁵ es como se define en la fórmula general I pueden prepararse haciendo reaccionar ácidos carboxílicos de fórmula XXXV con alcoholes de fórmula XXXIV usando procedimientos convencionales de esterificación. Los compuestos de fórmula general XXXV donde Pg³ podría ser un grupo protector de tipo *tert*-butiloxicarbonilo (Boc) pueden prepararse mediante la protección de compuestos de fórmula general XXXIII usando procedimientos convencionales.

b. Métodos generales

Métodos de LC-MS

Los datos analíticos de LC-MS se obtuvieron utilizando uno de los métodos identificados a continuación.

Método AA: Se utilizó un instrumento Waters Acquity UPLC-MS. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm; 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: elución de gradiente lineal con A:B = de 90:10 a 0:100 en 1.0 minutos y con un caudal de 1.2 ml/min.

Método BB: Se utilizó un instrumento Waters Acquity UPLC-MS. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm; 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: elución de gradiente lineal con A:B = de 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 μm; fase móvil A: agua (0.05% de HCl v/v); fase móvil B: MeCN; gradiente: B de un 5% a un 35% en 10 min después se mantiene a un 100% durante 3 min; caudal (ml/min): 25; temperatura de la columna: 35 °C y longitud de onda: 220 nm 254 nm.

HPLC preparativa (Método B): Instrumento: Gilson GX-215, bomba Gilson 322, detector UV Gilson 156; columna: YMC-Actus Triart C18 150*30 5 µm; fase móvil A: agua (0.05% de HCl v/v); fase móvil B: MeCN; gradiente: B de un 0% a un 28% en 10 min después se mantiene a un 100% durante 3 min; caudal (ml/min): 25; temperatura de la columna: 40°C y longitud de onda: 220 nm 254 nm.

5 HPLC preparativa (Método C): Instrumento: manipulador de líquidos Gilson GX-281, bomba Gilson 322, detector UV Gilson 156; columna: Xtimate C18 150*25 mm*5 µm; fase móvil A: agua (0.05% de hidróxido de amonio v/v); fase móvil B: MeCN; gradiente: de un 42% a un 72% en 10 min después se mantiene a un 100% durante 2.5 min; caudal (ml/min): 25; temperatura de la columna: 25°C y longitud de onda: 220 nm 254 nm.

10 HPLC preparativa (Método D): Instrumento: Gilson GX-281, bomba Gilson 322, detector UV Gilson 156; columna: Gemini 150*25 mm*5 µm; fase móvil A: agua (0.05% de hidróxido de amoníaco v/v); fase móvil B: MeCN; gradiente: B de un 52% a un 82% en 10 min después se mantiene a un 100% durante 2 min; caudal (ml/min): 25; temperatura de la columna: 30°C y longitud de onda: 220 nm 254 nm.

15 HPLC preparativa (Método E): Instrumento: Gilson GX-215, bomba Gilson 322, detector UV Gilson 156; columna: Venusil ASB Fenilo 250*50 10 µm; fase móvil A: agua (0.05% de HCl); fase móvil B: MeCN; gradiente: B de un 15% a un 45% en 10 min después se mantiene un 100% de B durante 1 min; caudal (ml/min): 25; temperatura de la columna: 40 °C-; longitud de onda: 220 nm 254 nm.

20 HPLC preparativa (Método F): Instrumento: manipulador de líquidos Gilson GX-281, bomba Gilson 322, detector UV Gilson 156; columna: Venusil ASB Fenilo 250*50 mm*10 µm; fase móvil A: agua (0.05% de HCl); fase móvil B: MeCN; gradiente: B de un 18% a un 48% en 10 min después se mantiene a un 100% durante 1 min; caudal (ml/min): 25; temperatura de la columna: 40°C; longitud de onda: 220 nm, 254 nm.

25 HPLC preparativa (Método G): Instrumento: manipulador de líquidos Gilson GX-281, bomba Gilson 322, detector UV Gilson 156; columna: Xtimate C18 150*25 mm*5 µm; fase móvil A: agua (0.05% de hidróxido de amonio v/v); fase móvil B: MeCN; gradiente: B de un 64% a un 94% en 10 min después se mantiene a un 100% durante 2.5 min; caudal (ml/min): 25; temperatura de la columna: 25°C y longitud de onda: 220 nm 254 nm.

30 HPLC preparativa (Método H): Instrumento de HPLC: manipulador de líquidos Gilson GX-281, bomba Gilson 322, detector UV Gilson 156; columna: Xtimate C18 150*25 mm*5 µm; fase móvil: A: agua (0.05% de hidróxido de amonio v/v); fase móvil B: MeCN; gradiente: B de un 34% a un 64% en 10 min después se mantiene a un 100% durante 2.5 min; caudal (ml/min): 25; temperatura de la columna: 25°C; longitud de onda: 220 nm 254 nm.

35 HPLC preparativa (Método I): Instrumento: Gilson GX-215, bomba Gilson 322, detector UV Gilson 156; columna: Waters Xbridge 150*25 mm*5 µm; fase móvil: A: agua (NH₄HCO₃ 10 mM); fase móvil B: MeCN; gradiente: B de un 21% a un 51% en 10 min después se mantiene a un 100% durante 2.5 min; caudal (ml/min): 25; temperatura de la columna: 30°C; longitud de onda: 220 nm 254 nm.

HPLC preparativa (Método J): Instrumento: manipulador de líquidos Gilson GX-215, bomba Gilson 322, detector UV Gilson 156; columna: DYA-5 C18 150*25 mm*5 µm; fase móvil A: agua (0.05% de HCl

v/v); fase móvil B: MeCN; gradiente: B de un 6% a un 36% en 10 min después se mantiene a un 100% durante 3 min; caudal (ml/min): 25; temperatura de la columna: 35°C y longitud de onda: 220 nm 254 nm.

HPLC preparativa (Método K): Instrumento: Gilson GX-281, bomba Gilson 322, detector UV Gilson 156; columna: Phenomenex Gemini C18 250*50*10 µm; fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ 10 mM); fase móvil B: MeCN; gradiente: B de un 10% a un 40% en 11.2 min, se mantiene a un 100% durante 2.5 min; caudal (ml/min): 22; temperatura de la columna: 40°C y longitud de onda: 220 nm 254 nm.

HPLC preparativa (Método L): Instrumento: manipulador de líquidos Gilson GX-281, bomba Gilson 322, detector UV Gilson 156; columna: Waters Xbridge 150*25 5 µm; fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ 10 mM); fase móvil B: MeCN; gradiente: B de un 25% a un 55% en 10 min después se mantiene a un 100% durante 1.5 min; caudal (ml/min): 25; temperatura de la columna: 30°C; longitud de onda: 220 nm 254 nm.

HPLC preparativa (Método M): Instrumento de HPLC: manipulador de líquidos Gilson GX-281, bomba Gilson 322, detector UV Gilson 156; columna: Venusil ASB Fenilo 250*50 10 µm; fase móvil A: agua (0.05% de HCl); fase móvil B: MeCN; gradiente: B de un 0% a un 20% en 10 min después se mantiene a un 100% durante 3 min; caudal (ml/min): 25; temperatura de la columna: 40°C; longitud de onda: 220 nm 254 nm.

HPLC preparativa (Método N): Instrumento: manipulador de líquidos Gilson GX-281, bomba Gilson 322, detector UV Gilson 156; columna: Agela Durashell C18 150 mm × 25 mm × 5 µm; fase móvil A: agua (0.225% de FA, v/v); fase móvil B: MeCN; gradiente: B de un 32% a un 62% en 10 min, se mantiene un 100% de B durante 2 min; caudal (ml/min): 25; temperatura de la columna: 40°C y longitud de onda: 220 nm 254 nm.

HPLC preparativa (Método O): Instrumento: Gilson GX-281, bomba Gilson 322, detector UV Gilson 156; columna: Waters Xbridge 150*25*5 µm; fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ 10 mM); fase móvil B: MeCN; gradiente: B de un 40% a un 66% en 8.4 min después se mantiene a un 100% durante 2 min; caudal (ml/min): 25; temperatura de la columna: 30°C y longitud de onda: 220 nm 254 nm.

HPLC preparativa (Método P): Instrumento: manipulador de líquidos Gilson GX-281, bomba Gilson 322, detector UV Gilson 156; columna: Agela ASB 150*25 mm*5 µm; fase móvil A: agua (0.05% de HCl); fase móvil B: MeCN; gradiente: B de un 0% a un 30% en 8 min después se mantiene a un 100% durante 0 min; caudal (ml/min): 25; temperatura de la columna: 40°C; longitud de onda: 220 nm 254 nm.

HPLC preparativa (Método Q): Instrumento: manipulador de líquidos Gilson GX-281, bomba Gilson 322, detector UV Gilson 156; columna: Agela ASB 150*25 mm*5 µm; fase móvil A: agua (0.05% de HCl); fase móvil B: MeCN; gradiente: B de un 0% a un 25% en 8 min después se mantiene a un 100% durante 0 min; caudal (ml/min): 25; temperatura de la columna: 40°C y longitud de onda: 220 nm 254 nm.

HPLC preparativa (Método R): Instrumento: manipulador de líquidos Gilson GX-281, bomba Gilson 322, detector UV Gilson 156; columna: Agela ASB 150*25 mm*5 µm; fase móvil A: agua (0.05% de HCl); fase móvil B: MeCN; gradiente: B de un 0% a un 25% en 8 min después se mantiene a un 100% durante 0 min; caudal (ml/min): 25; temperatura de la columna: 40°C y longitud de onda: 220 nm 254 nm.

HPLC preparativa (Método S): Instrumento: manipulador de líquidos Gilson GX-281, bomba Gilson 322, detector UV Gilson 156; columna: Agela Durashell C18 150 mm × 25 mm × 5 µm; fase móvil A: agua

(0.225% de FA, v/v); fase móvil B: MeCN; gradiente: B de un 40% a un 70% en 10 min, se mantiene un 100% de B durante 0 min; caudal (ml/min): 25; temperatura de la columna: 40 °C y longitud de onda: 220 nm 254 nm.

SFC preparativa (Método SFC1): Instrumento: Berger, MULTIGR AM-II; columna: DAICEL
 5 CHIRALPAK AS-H (250 mm*30 mm, 5 µm); fase móvil: CO₂/IPA (0.1% de NH₃ en H₂O) = 35/35; caudal: 60 ml/min; temperatura de la columna: 38 °C; presión de la boquilla: 100 bar; temperatura de la boquilla: 60 °C; temperatura del evaporador: 20 °C; temperatura del *trimmer*: 25 °C; longitud de onda: 220 nm.

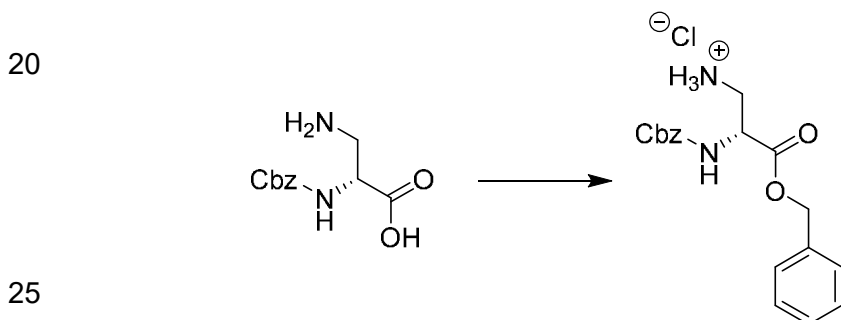
Los espectros de ¹H RMN se registraron a 300, 400, 500 o 600 MHz en instrumentos Bruker
 Avance. Se utilizó TMS como patrón de referencia interno. Los valores de los desplazamientos químicos
 10 se expresan en ppm. Se usan las siguientes abreviaturas para la multiplicidad de las señales de RMN: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuádruplete, qui = quintuplete, h = heptuplete, dd = doble doblete, dt = doble triplete, dc = doble cuádruplete, tt = triplete de tripletes, m = multiplete, s a = singlete ancho y a = señal ancha.

Las abreviaturas cumplen con la guía de estilo de la ACS: "The ACS Style guide – A manual for
 15 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-amino

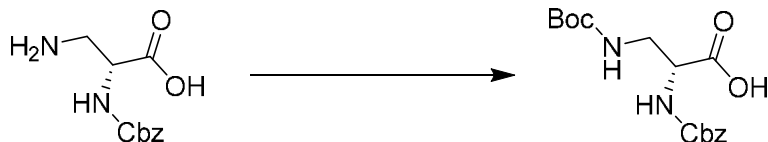


A fenilmetanol (56.0 ml), se añadió cloruro de tionilo (2.1 g, 17.6 mmol) gota a gota a 28 °C. Tras completarse la adición, se añadió el ácido (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoico (3.8 g, 15.9 mmol) en varias porciones y la reacción se agitó durante 24 h a 28 °C. La LCMS mostró que la reacción se había completado. Se eliminó el exceso de alcohol bencílico

30 a 80 °C/0.02 bar y el residuo se agitó en ciclohexano (35 ml) durante 16 h. Tras una filtración y disgregación lavando con éter *tert*-butil metílico (50 ml) de la masa húmeda retenida sobre el filtro, se obtuvo el compuesto del título (3.0 g, rendimiento: 51.6%). LCMS (m/z) 329.2 [M+H⁺], t_R = (min, Método AA) = 0.52.

Intermedio 2

35 Ácido (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico

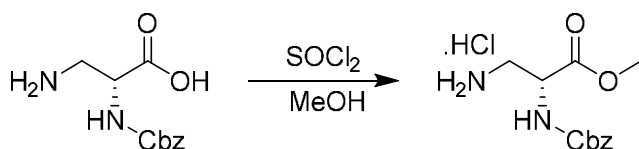


5 A una solución del ácido (*R*)-3-amino-2-(((benziloxi)carbonil)amino)propanoico (4.5 g, 18.9 mmol) en una solución acuosa de carbonato sódico al 10% (50 ml), se añadieron dioxano (30 ml) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (6.18 g, 28.32 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se lavó con éter *tert*-butil metílico (50 ml × 3). La fase acuosa se acidificó con HCl 2 N hasta un pH de 5~6 y se extrajo con acetato de etilo (80 ml × 3). Las fases
10 orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se suspendió en éter diisopropílico (40 ml) y se recolectó para obtener el compuesto ácido (*R*)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (5.5 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.43 - 7.28 (m, 5H), 5.20 - 5.09 (m, 2H), 4.52 - 4.28 (m, 1H), 3.69 - 3.40 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

15 Intermedio 3

(*R*)-3-Amino-2-(((benziloxi)carbonil)amino)propanoato de metilo

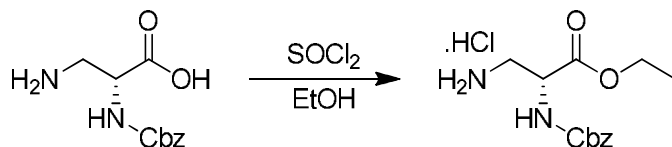


A una solución del ácido (*R*)-3-amino-2-(((benziloxi)carbonil)amino)propanoico (200 g, 839 mmol) en metanol (1 l), se añadió gota a gota cloruro de tionilo (656 g, 5.5 mol) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 18 h. La reacción se concentró y el residuo se lavó con MTBE (500 ml X 2) para obtener (*R*)-3-amino-2-(((benziloxi)carbonil)amino)propanoato de metilo (240 g) como la sal de HCl.

25 ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.31-7.39 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.50-4.54 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.43-3.48 (m, 1H), 3.24-3.27 (m, 1H)

Intermedio 4

(*R*)-3-Amino-2-(((benziloxi)carbonil)amino)propanoato de etilo

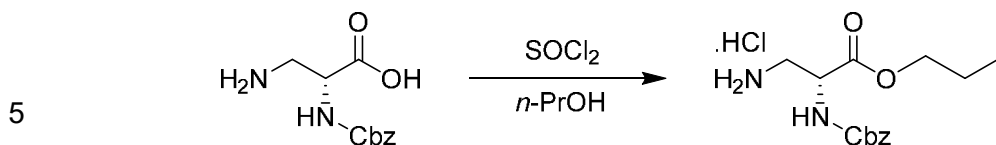


30 A una solución del ácido (*R*)-3-amino-2-(((benziloxi)carbonil)amino)propanoico (5 g, 21 mmol) en etanol (60 ml), se añadió gota a gota cloruro de tionilo (4.99 g, 42 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante
35 16 h. La reacción se concentró para obtener (*R*)-3-amino-2-(((benziloxi)carbonil)amino)propanoato de etilo (6.0 g) como la sal de HCl.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (s a, 3H), 7.94 (d, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.46-4.37 (m, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 1.18 (t, 3H).

Intermedio 5

(R)-3-Amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de propilo

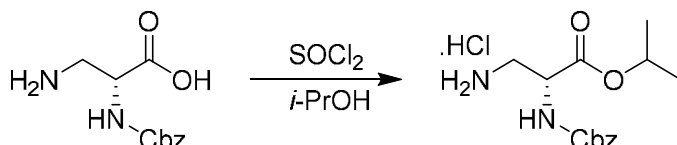


A una solución del ácido (R)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoico (2.0 g, 8.4 mmol) en *n*-PrOH (30 ml), se añadió cloruro de tionilo (2.0 g, 16.78 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se trató con éter *tert*-butil metílico (5 ml) y hexano (15 ml). El sólido se recolectó por filtración y se lavó con hexano (15 ml × 2) y se secó para obtener (R)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de propilo (2.2 g) como la sal de HCl.

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s a, 3H), 7.88 (d a, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 5H), 5.11 - 5.03 (m, 2H), 4.42 - 4.36 (m, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 1.61 - 1.54 (m, 2H), 0.87 (t, 3H).

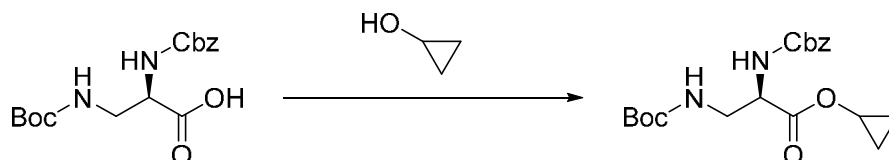
Intermedio 6

Clorhidrato del (R)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de isopropilo



A una solución del ácido (R)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoico (5 g, 21 mmol) en *i*-PrOH (60 ml), se añadió gota a gota cloruro de tionilo (5.0 g, 42 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 h. A continuación, se añadió cloruro de tionilo (3 ml) adicional, a continuación la reacción se agitó a 30 °C durante 24 h. La mezcla se concentró para obtener 10 g de producto crudo. El producto crudo se trató con ciclohexano (30 ml) y se agitó durante 3 h. El sólido se recolectó y se secó para obtener (R)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de isopropilo (6.3 g) como la sal de HCl.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (br, 3H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.95 - 4.86 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 3.10 - 2.99 (m, 1H), 1.17 (dd, *J* = 9.2, 6.4 Hz, 6H).

Intermedio 7(R)-2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de ciclopropilo

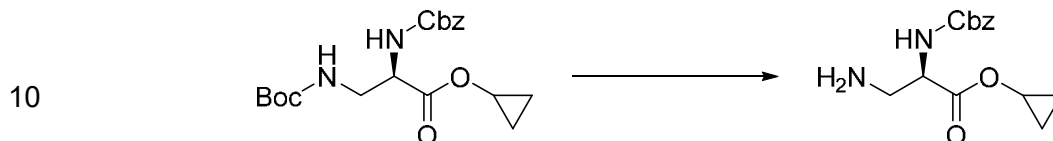
A una mezcla del ácido (R)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (1.1 g, 3.25 mmol) y ciclopropanol (208 mg, 3.58 mmol) en DMF (25 ml), se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1.26 g, 9.75 mmol) y HATU (1.85 g, 4.88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3). Las fases orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (30 ml $\times$ 3) y se concentraron. El residuo se purificó por Combi Flash sobre gel de sílice para obtener (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de ciclopropilo (1.1 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 - 7.30 (m, 5H), 5.75 (s a, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.80 (s a, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 3.57 - 3.50 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.78 - 0.70 (m, 4H).

Intermedio 8

(*R*)-3-Amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de ciclopropilo

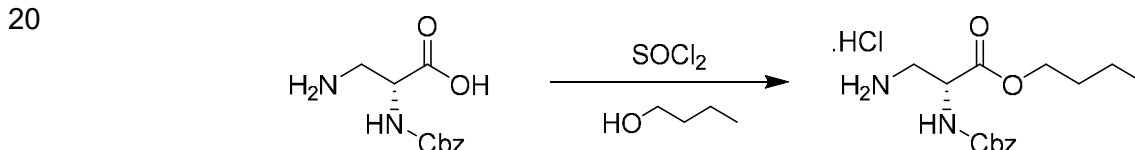


Una mezcla de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de ciclopropilo (1.0 g, 2.64 mmol) en HCl/acetato de etilo (15 ml) se agitó a 15 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró a una temperatura inferior a 40 °C para obtener (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoico (810 mg) como la sal de HCl.

^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.00 (s a, 3H), 7.86 (d a, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 3.25 - 3.00 (m, 2H), 0.74 - 0.57 (m, 4H).

Intermedio 9

(*R*)-3-Amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de butilo

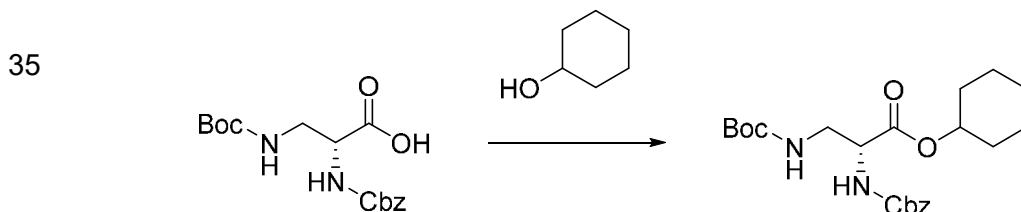


A una mezcla del ácido (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoico (8 g, 33.6 mmol) y butan-1-ol (30 ml), se añadió cloruro de tionilo (12 g, 101 mmol) gota a gota a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 15.5 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante un lavado con éter de petróleo (50 ml) a 25 °C para obtener el chloridrato del (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de butilo (11 g).

^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.37 (s, 3H), 7.92 (d, 1H), 7.30-7.38 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.36-4.43 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 1.47-1.55 (m, 2H), 1.23-1.32 (m, 2H), 0.82-0.87 (t, 3H).

Intermedio 10

(*R*)-2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de ciclohexilo

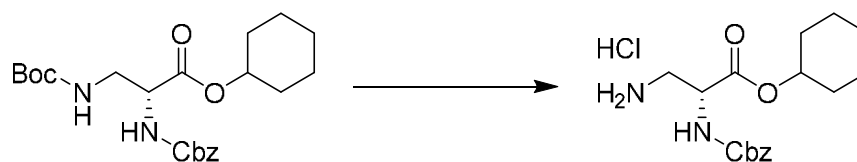


Una mezcla del ácido (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (1 g, 2.96 mmol), HATU (1.69 g, 4.43 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.15 g, 8.9 mmol) en DMF (25 ml) se agitó a 20 °C durante 30 min, se añadió ciclohexanol (326 mg, 3.25 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por Combi Flash (gel de sílice, de un 0 a un 30%, acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de ciclohexilo (520 mg).

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7.41 - 7.28 (m, 5H), 5.89-5.65 (m, 1H), 4.92 - 4.70 (m, 2H), 4.49-4.33 (m, 1H), 3.68 - 3.47 (m, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 4H), 1.61 - 1.34 (m, 15H).

Intermedio 11

Clorhidrato del (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de ciclohexilo

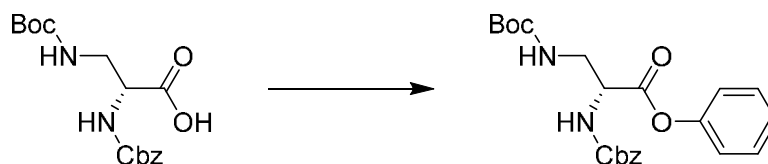


Una solución de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de ciclohexilo (520 mg, 1.24 mmol) en HCl/acetato de etilo (4 ml, 4 M) se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró para obtener (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de ciclohexilo (440 mg) como la sal de HCl.

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 8.44 - 8.06 (m, 3H), 7.34 - 7.13 (m, 5H), 6.58 (d a, J = 6.8Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.78 - 4.33 (m, 2H), 3.59 - 3.23 (m, 2H), 1.89 - 1.19 (m, 10H).

Intermedio 12

(*R*)-2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de fenilo



A una solución del ácido (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (1 g, 2.9 mmol) en DMF (25 ml), se añadió HATU (1.69 g, 4.4 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1.15 g, 8.9 mmol) y fenol (306 mg, 3.25 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml × 3) y se concentraron. El residuo se purificó por Combi Flash sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo con el acetato de etilo de un 0 a un 25%) para obtener el compuesto (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de fenilo (890 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 - 7.32 (m, 7H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

Intermedio 13

5 (R)-3-Amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de fenilo

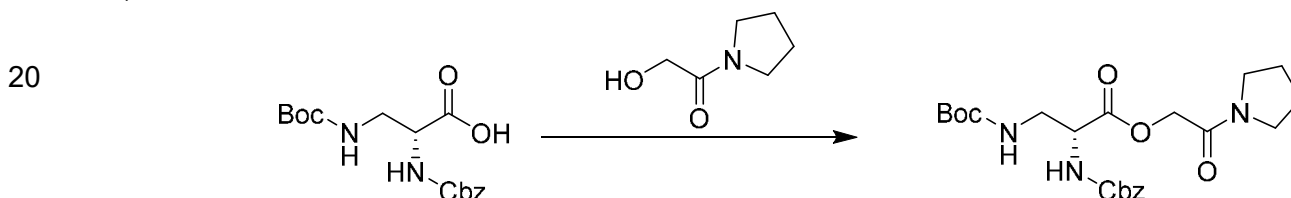


10 Una mezcla de (R)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de fenilo (890 mg, 2.15 mmol) en HCl/acetato de etilo (4 M, 15 ml) se agitó a 15 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró a una temperatura inferior a 40 °C para obtener el compuesto (R)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de fenilo (870 mg) como la sal de HCl.

15 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.35 (s, 3H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.27 (m, 8H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.22 - 5.03 (m, 2H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 3.30 - 3.14 (m, 1H).

Intermedio 14

(R)-2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etilo

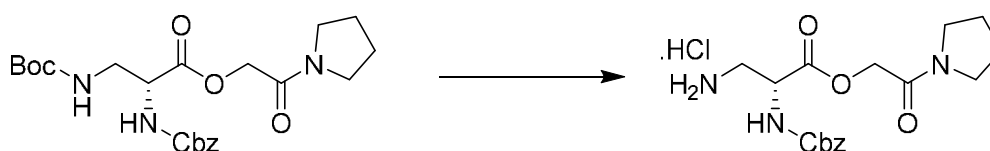


20 A una solución del ácido (R)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (1 g, 2.96 mmol), HATU (1.69 g, 4.43 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.15 g, 8.87 mmol) en DMF (15 ml), se añadió 2-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)etanol (382 mg, 2.96 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml $\times$ 3) y se concentraron. El residuo se purificó por Combi Flash sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo con el acetato de etilo de un 0 a un 54%) para obtener (R)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etilo (700 mg).

30 ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 7.41 - 7.29 (m, 5H), 6.20 (br, 1H), 6.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.18 - 5.07 (m, 2H), 5.01 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.39 (m, 2H), 3.90 - 3.70 (m, 1H), 3.65 - 3.31 (m, 5H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

Intermedio 15

35 (R)-3-Amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etilo

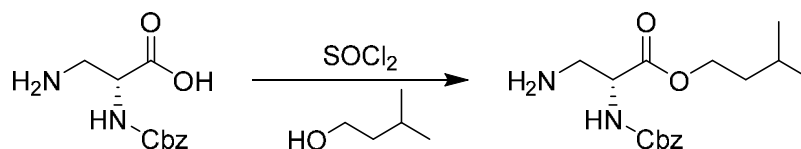


A una solución de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etilo (700 mg, 1.56 mmol) en acetato de etilo (4 ml), se añadió HCl/acetato de etilo (4 M, 10 ml). La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío para obtener (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etilo (600 mg) como la sal de HCl.

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (s a, 3H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.98 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.60 - 4.51 (m, 1H), 3.39 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.26 - 3.14 (m, 2H), 1.92 - 1.86 (m, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 2H).

Intermedio 16

(*R*)-3-Amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de isopentilo

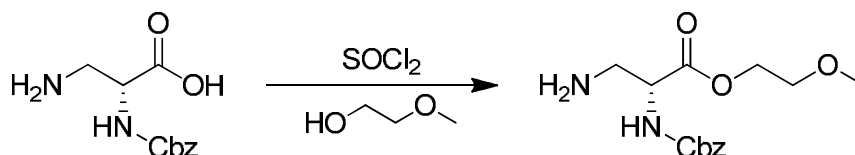


A una solución del ácido (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoico (5 g, 21 mmol) en 3-metilbutan-1-ol (50 ml), se añadió cloruro de tionilo (5 g, 42 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. El 3-metilbutan-1-ol se eliminó a 80 °C/0.02 bar, el residuo se disolvió en agua (30 ml) y se lavó con acetato de etilo (20 ml × 3). Las fases acuosas se concentraron para obtener el clorhidrato del (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de isopentilo (6 g).

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.50 (br, 3H), 7.97 (d, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 5H), 5.10 - 4.99 (m, 2H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 1H), 1.58 - 1.67 (m, 1H), 1.45 (c, 2H), 0.87 - 0.83 (m, 6H).

Intermedio 17

(*R*)-3-Amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de 2-metoxietilo

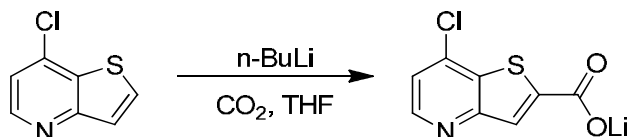


A una solución del ácido (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoico (5 g, 21 mmol) en 2-metoxietanol (50 ml), se añadió cloruro de tionilo (5 g, 42 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla se concentró para obtener (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de 2-metoxietilo (7 g) como la sal de HCl.

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (br, 3H), 7.95 (d, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 5H), 5.11 - 5.00 (m, 2H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.05 (m, 1H).

Intermedio 18

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



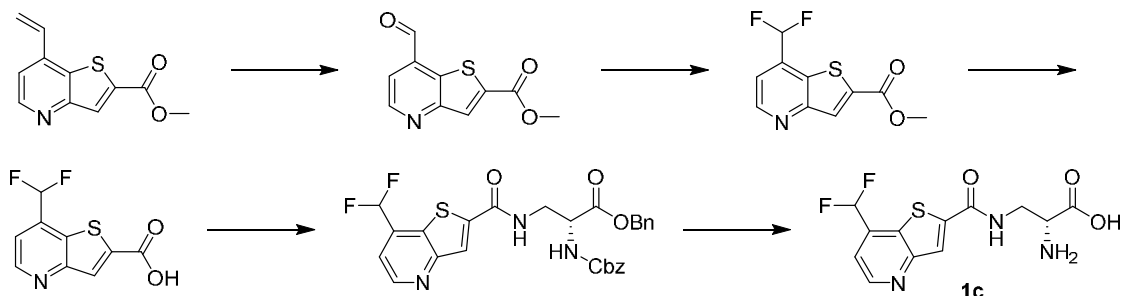
A una solución de 7-clorotieno[3,2-*b*]piridina (10.0 g, 58.9 mmol) en THF (150 ml), se añadió gota a gota *n*-butillitio (*n*-BuLi) (2.5 M en hexano, 23.6 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. A continuación, se burbujeó dióxido de carbono gaseoso (15 psi) a través de la solución de reacción y la mezcla se dejó calentar hasta 20 °C durante un periodo de 16 h. La mezcla se diluyó con THF (20 ml) y se filtró para obtener 7-clorotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de litio (12 g).

d. Preparación de los ejemplos de compuestos de la invención

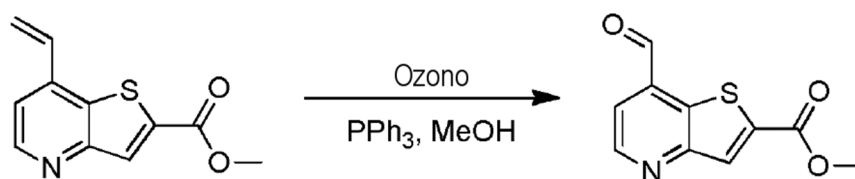
Compuesto 1a

Ácido (*R*)-2-amino-3-(7-(difluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación del ácido (*R*)-2-amino-3-(7-(difluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico.

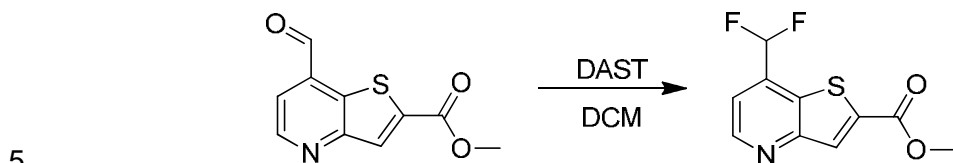


Paso 1: 7-Formiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo



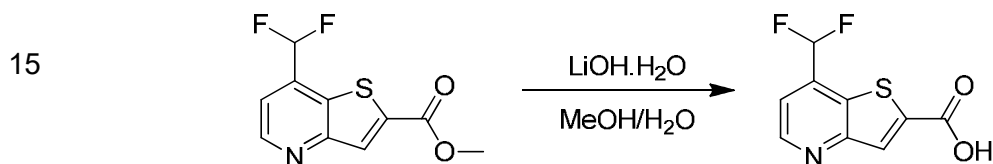
Se burbujeó ozono a través de una solución de 7-viniltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (700 mg, 3.19 mmol) en MeOH (30 ml) a -78 °C durante 10 min, a continuación la mezcla se calentó hasta 25 °C. Se añadió PPh₃ (1.26 g, 4.79 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CombiFlash (éter de petróleo:acetato de etilo con el acetato de etilo de un 0% a un 30%) para obtener 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 añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (602 mg, 3.74 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se desactivó con agua (0.5 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CombiFlash (éter de petróleo:acetato de etilo con el acetato de etilo de un 0% a un 30%) para obtener 7-(difluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (350 mg).

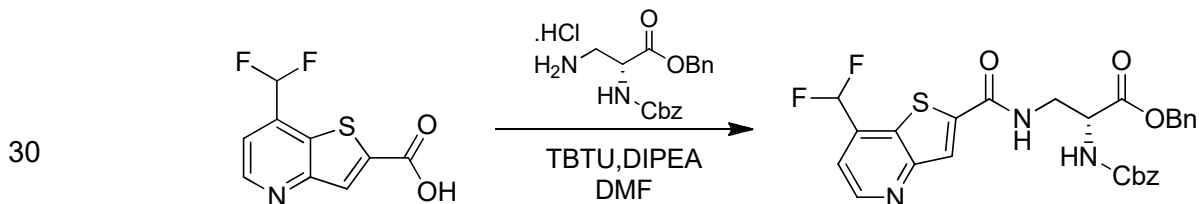
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.17 - 6.73 (m, 1H), 4.01 (s, 3H).

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 añadió LiOH.H₂O (228 mg, 5.43 mmol) disuelto en agua (1 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 ml) y se lavó con acetato de etilo (10 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 2 N (2 ml) y el precipitado se recolectó para obtener el 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).

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

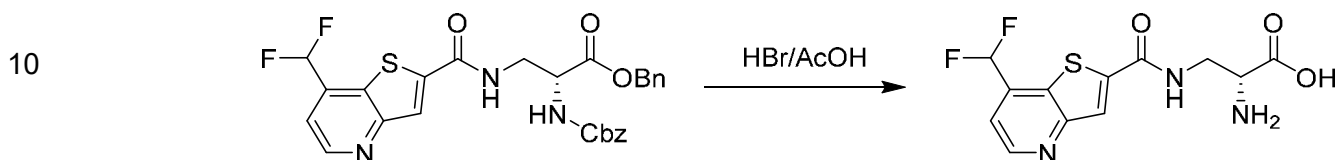


A una solución del ácido 7-(difluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (320 mg, 1.40 mmol) y (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de bencilo (511 mg, 1.40 mmol, sal de HCl) en DMF (8 ml), se añadió tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (674 mg, 2.10 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (543 mg, 4.20 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por

CombiFlash (éter de petróleo:acetato de etilo con el acetato de etilo de un 0% a un 60%) para obtener (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(difluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo (600 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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), 7.06 - 6.76 (m, 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 del ácido (*R*)-2-amino-3-(7-(difluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico



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

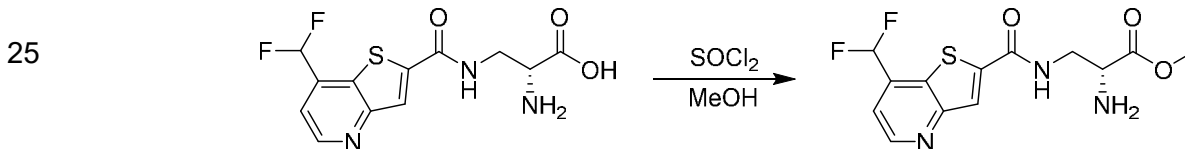
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.58 (t a, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.91 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.66-8.58 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.31 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 3.94 - 3.76 (m, 2H)

LCMS (MH⁺): *m/z* = 316.2, *t_R* (min, Método BB) = 0.29.

[α]_D²⁰ = -6.5, (c = 2 mg/mL, DMSO).

Compuesto 2a

(*R*)-2-Amino-3-(7-(difluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo



A una solución del ácido (*R*)-2-amino-3-(7-(difluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico (380 mg, 0.74 mmol, sal de HBr) en MeOH (5 ml), se añadió cloruro de tionilo (263 mg, 2.21 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se ajustó hasta un pH=8 con carbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 4). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por Combi Flash (DCM: MeOH con el MeOH de un 0 a un 15%) para obtener (*R*)-2-amino-3-(7-(difluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (145 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.08 (s a, 1H), 7.06 - 6.73 (t, 1H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 4H), 3.61 - 3.51 (m, 1H)

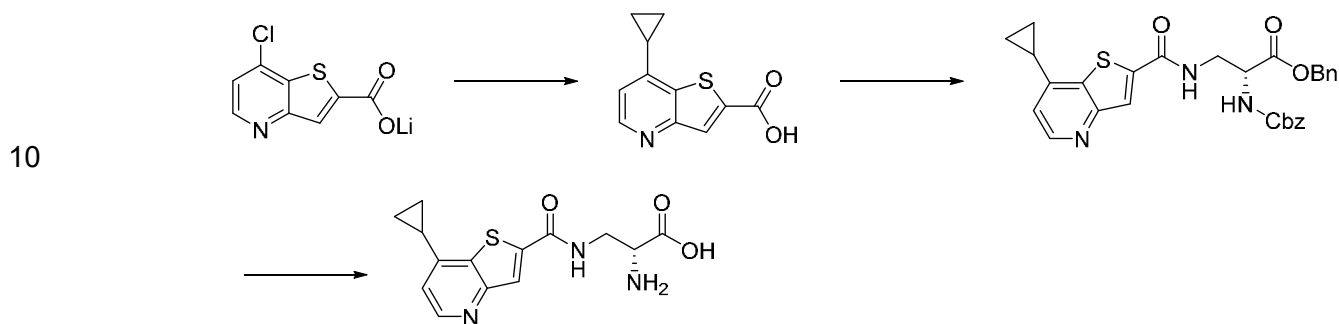
LCMS (MH⁺): m/z = 330.2, *t_R* (min, Método BB) = 0.34 min.

[α]_D²⁰ = -39.7, (c = 1 mg/mL, CH₃OH).

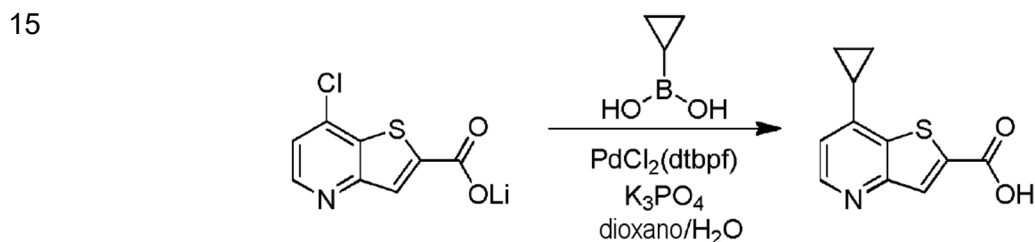
Compuesto 1b

Ácido (*R*)-2-amino-3-(7-ciclopropiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico

5 A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación del ácido (*R*)-2-amino-3-(7-ciclopropiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico.

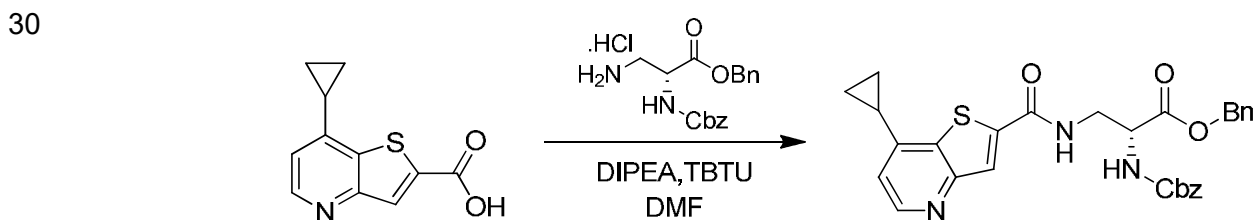


Paso 1: Ácido 7-ciclopropiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico



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 K₃PO₄ (1.04 g, 4.92 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se agitó en atmósfera de N₂. A continuación, se añadió [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (PdCl₂(dtbpf)) (80 mg, 0.123 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h en un tubo sellado. La mezcla se vertió sobre agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Se ajustó el pH de la fase acuosa (4~5) con HCl ac. (3 M) y se concentró para proporcionar el 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

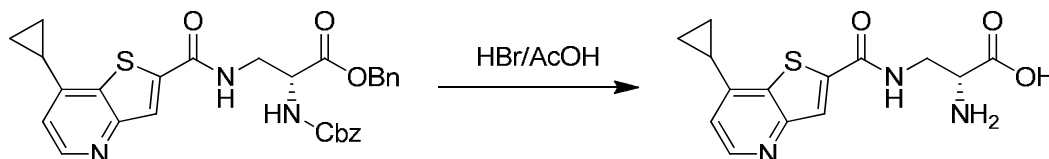


Una mezcla del ácido 7-ciclopropiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico crudo (650 mg, 2.89 mmol), (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de bencilo (1.05 g, 2.89 mmol, sal de HCl), *N,N*-diisopropiletilamina (1.12 g, 8.67 mmol) y tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-

tetrametiluronio (1.39 g, 4.34 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 30 °C durante 16 h. La mezcla se vertió sobre agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por combiFlash (acetato de etilo: éter de petróleo = 0 ~ 50%) para obtener (*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 (br, 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-carboxamido)propanoico



Una mezcla de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-ciclopropiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo (80.0 mg, 0.15 mmol) y HBr/AcOH (3 ml, al 33%) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método B) para obtener el ácido (*R*)-2-amino-3-(7-ciclopropiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico (15 mg) como la sal de HCl.

¹H RMN (400MHz, D₂O) 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).

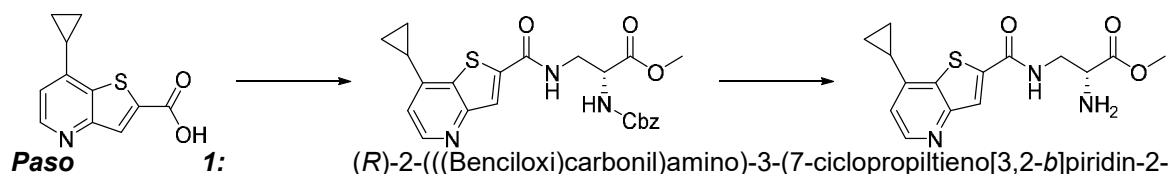
LCMS (MH⁺): *m/z* = 306.2, tR (min, Método BB) = 0.22.

[α]_D²⁰ = 12.0 (*c* = 0.25mg/mL, CH₃OH).

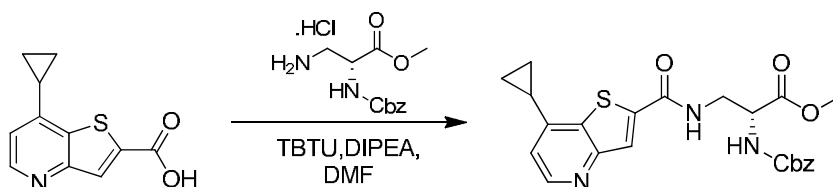
Compuesto 2b

(*R*)-2-Amino-3-(7-ciclopropiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación de (*R*)-2-amino-3-(7-ciclopropiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo.



Paso **1:** carboxamido)propanoato de metilo

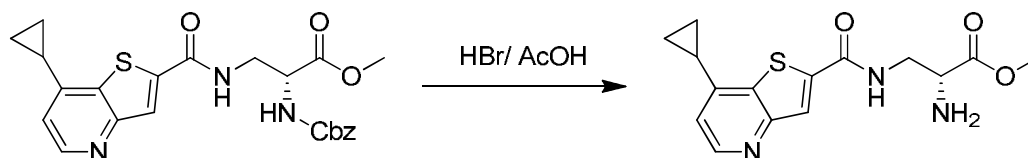


Una mezcla del ácido 7-ciclopropiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (980 mg, 4.47 mmol), (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de metilo (1.29 g, 4.47 mmol, sal de HCl), tetrafluoroborato

de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio (TBTU) (2.15 g, 6.7 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2.89 g, 22.35 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (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 con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por CombiFlash (éter de petróleo: acetato de etilo = 0~80%) para obtener (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-ciclopropiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (600 mg).

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 6H), 6.83 (d, J=4.8 Hz, 1H), 5.99 (d a, J=6.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.66 - 4.52 (m, 1H), 3.99 - 3.83 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 1.25 - 1.16 (m, 2H), 1.01 - 0.93 (m, 2H).

Paso 2: (*R*)-2-Amino-3-(7-ciclopropiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo



Una mezcla de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-ciclopropiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (700 mg, 1.54 mmol) y HBr/AcOH (10 ml, al 30%) se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con éter *tert*-butil metílico (20 ml). El precipitado se filtró. La masa húmeda retenida sobre el filtro se secó para obtener el producto crudo. El producto crudo se lavó con CH₃OH (10 ml). El producto se filtró para obtener (*R*)-2-amino-3-(7-ciclopropiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (230 mg) como la sal de HBr.

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.53 (t a, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.55 (s a, 3H), 8.41 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 3.88 - 3.73 (m, 5H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 1.20 (s a, 2H).

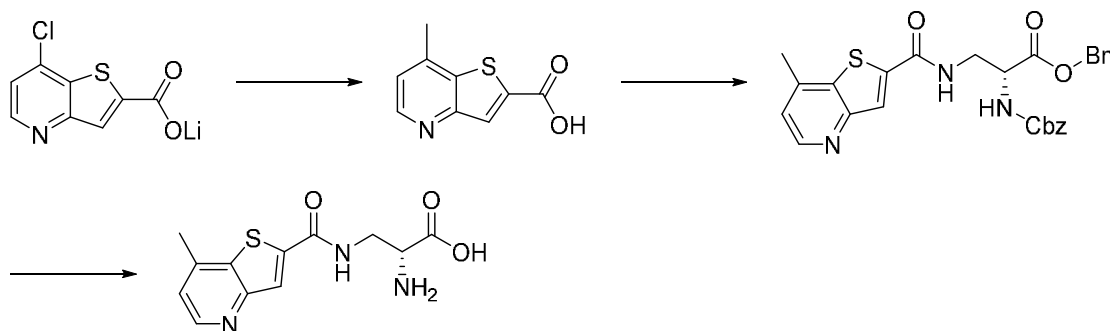
LCMS (MH⁺): *m/z* = 320.0, *t_R* (min, Método BB) = 0.31.

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

Compuesto 1c

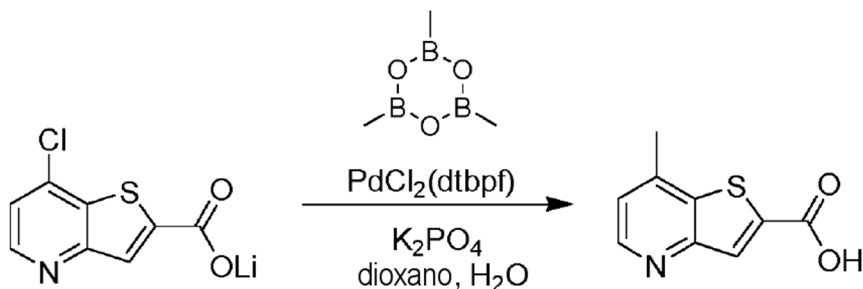
Ácido (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación del ácido (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico.



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

5



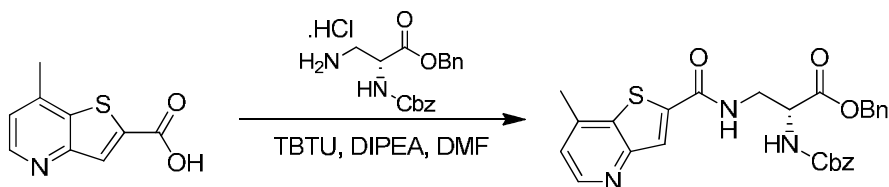
10

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), PdCl₂(dtbpf) (90 mg, 0.14 mmol) y K₃PO₄ (727 mg, 3.43 mmol) en agua (4 ml) y dioxano (12 ml) en un tubo sellado se calentó a 80 °C durante 16 h en atmósfera de N₂. La mezcla se filtró. Se ajustó el pH de la fase acuosa hasta un pH = 3~4 con HCl (2 M, 4 ml). La mezcla se concentró para obtener el ácido 7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (260 mg). El producto crudo se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

15

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

20



25

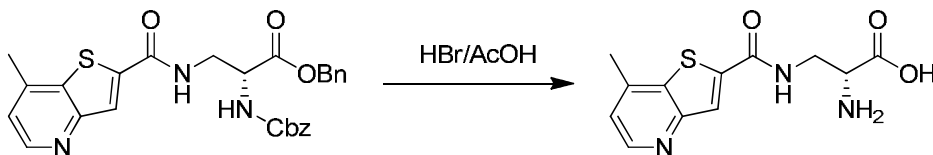
A una solución del ácido 7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (300 mg, crudo) en DMF (10 ml), se añadió TBTU (748 mg, 2.33 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (602 mg, 4.66 mmol) y (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de bencilo (566 mg, 1.55 mmol, sal de HCl). La mezcla se agitó a 20 °C durante 15 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se concentraron. El residuo se purificó por Combi flash sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo con el acetato de etilo de un 0 a un 100%) para obtener 390 mg de producto crudo. El producto crudo se lavó disgregándolo con DCM (15 ml), se aisló por filtración y se secó para obtener (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo (230 mg).

30

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.04 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (d a, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 11H), 5.17 - 5.00 (m, 4H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 2.57 (s, 3H).

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

35



Una mezcla de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo (100 mg, 0.20 mmol) y HBr/AcOH (3 ml, al 33%) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con éter *tert*-butil metílico (3 ml) y agua (3 ml). La fase acuosa se extrajo con éter *tert*-butil metílico (3 ml x 2). La fase acuosa se liofilizó para obtener el ácido (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico (50 mg) como la sal de 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).

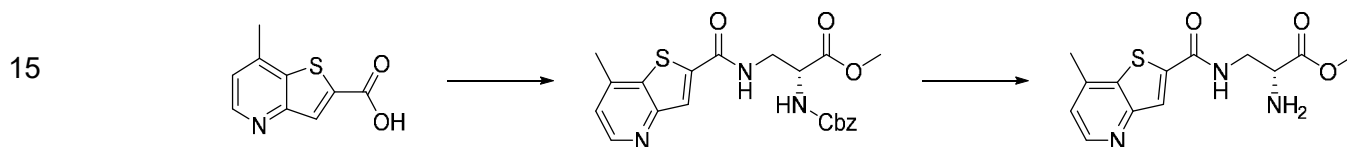
LCMS (MH⁺): *m/z* = 280.1, *t_R* (min, Método BB) = 0.17.

[α]²⁰_D = -11.0, (c = 1.0 mg/mL, CH₃OH).

10 Compuesto 2c

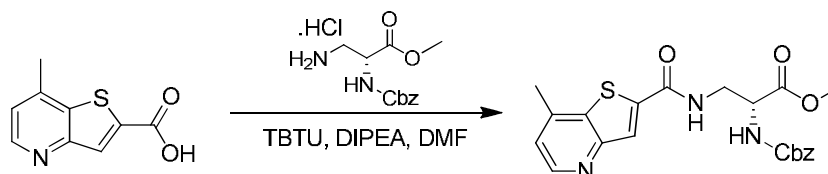
(*R*)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación de (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo.



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

20

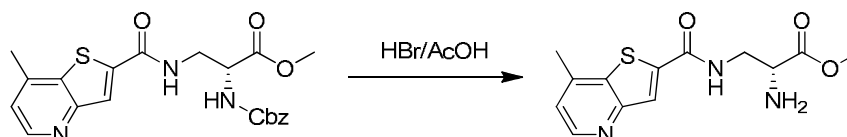


Una mezcla del ácido 7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (800 mg, 4.14 mmol), (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de metilo (1.2 g, 4.14 mmol, sal de HCl), TBTU (1.99 g, 6.21 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2.68 g, 20.7 mmol, 3.6 ml) en DMF (20 ml) se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (90 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por CombiFlash (éter de petróleo: acetato de etilo = 0~90%) para obtener (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (1.1 g).

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 6H), 7.13 (d, 4.4 Hz, 1H), 6.02 (d a, *J*=6.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 3.98 - 3.83 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

Paso 2: (*R*)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo

35



Una mezcla de (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (600 mg, 1.4 mmol) y HBr/AcOH (6 ml, al 33%) se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con éter *tert*-butil metílico (6 ml). El precipitado se filtró y se secó para obtener el producto crudo (0.6 g). El producto crudo se lavó con MeOH (5 ml) y se filtró. La masa húmeda retenida sobre el filtro se secó para obtener

5 (*R*)- 2- amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (400 mg) como la sal de HBr.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 8.91 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 4.39 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.93 (s, 3H).

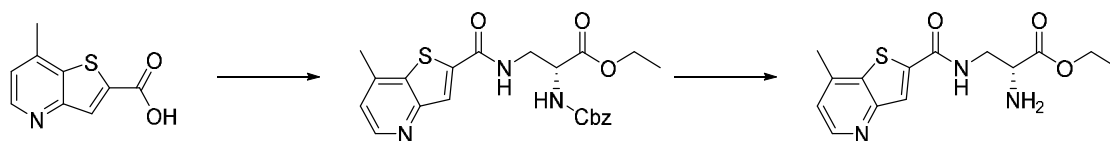
LCMS (MH⁺): m/z = 294.4, *t_R* (min, Método BB) = 0.27.

10 [α]_D²⁰ = -2.0, (c = 1.0 mg/mL, CH₃OH).

Compuesto 2d

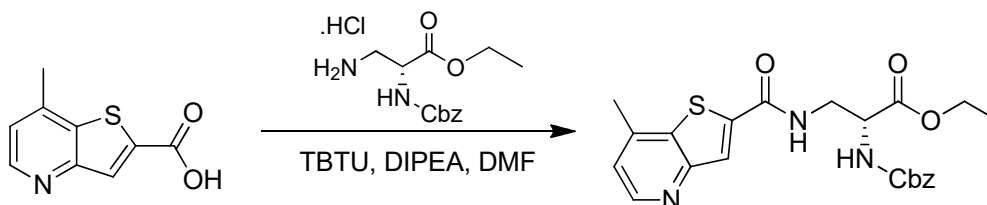
(*R*)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de etilo

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación de (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de etilo.



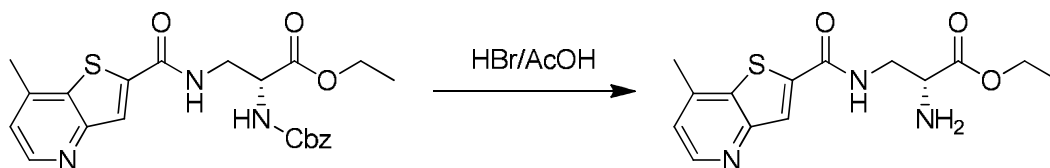
Paso 1: (*R*)-2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato

20 de etilo



A una solución del ácido 7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (2.5 g, crudo) en DMF (30 ml), se añadió TBTU (6.23 g, 19.4 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (5.02 g, 38.8 mmol) y (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de etilo (3.45 g, 11.38 mmol, sal de HCl). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml × 2) y salmuera (50 ml × 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Combi Flash sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo con el acetato de etilo de un 0 a un 100%) dos veces para obtener (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de etilo (2.6 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.49 (s a, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 5H), 7.14 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.06 (d a, J = 6.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.00 - 3.82 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

35

Paso 2: (*R*)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de etilo

Una mezcla de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de etilo (1.6 g, 3.62 mmol) en HBr al 30% en AcOH (20 ml) se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla se concentró. Se añadió agua (35 ml) al residuo y se lavó con éter *tert*-butil metílico (30 ml). La fase acuosa se liofilizó para obtener (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de etilo (1.55 g) como la sal de 2HBr.

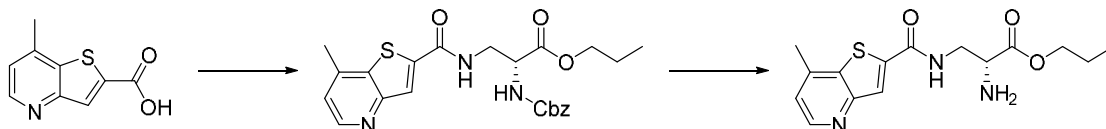
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.47 (s a, 1H), 8.86 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.54 (s a, 3H), 8.41 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 4.18 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.85 - 3.72 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

LCMS (MH⁺): *m/z* = 308.4, *t_R* (min, Método BB) = 0.30.

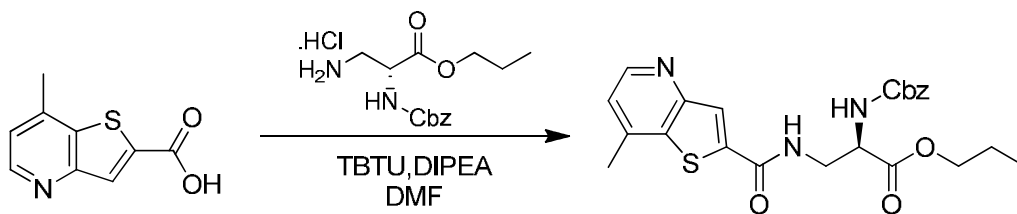
[α]_D²⁰ = 2.1, (*c* = 7.6 mg/mL, MeOH).

Compuesto 2e**(*R*)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de propilo**

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación de (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de propilo.



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

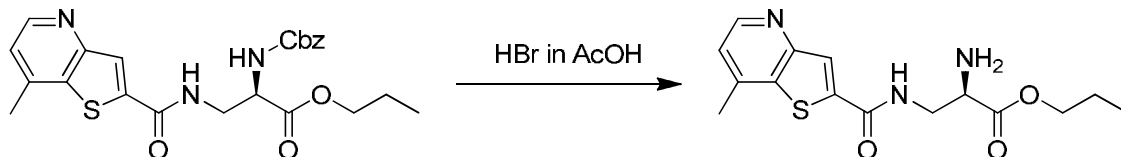


A una mezcla del ácido 7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (300 mg, crudo), TBTU (748 mg, 2.33 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (602 mg, 4.66 mmol) en DMF (6 ml), se añadió (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de propilo (479 mg, 1.71 mmol, sal de HCl). La mezcla se agitó a 20 °C durante 14 h. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (10 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml × 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por Combi Flash sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo con el acetato de etilo de un 0% a un 80%) dos veces para obtener (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de propilo (140 mg).

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 8.64 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 6H), 7.15 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.96 (d a, J = 5.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.03 - 3.78 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Paso 2: (*R*)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de propilo

5



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

10

carboxamido)propanoato de propilo (140 mg, 0.31 mmol) en HBr al 30% en AcOH (6 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. Se añadió MeCN (2 ml) al residuo y se lavó con éter *tert*-butil metílico (10 ml $\times$ 3). El sólido se recolectó por filtración, se añadió agua (10 ml) y se liofilizó para obtener (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de propilo (98 mg) como la sal de HBr.

15

^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.32 (t a, J = 6.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.50 (m, 3H), 8.32 (s, 1H), 7.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.64 - 1.54 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

LCMS (MH^+): m/z = 322.1, t_R (min, Método BB) = 0.36.

$[\alpha]^{20}_D$ = -0.57 (c = 4.6 mg/mL, CH_3OH).

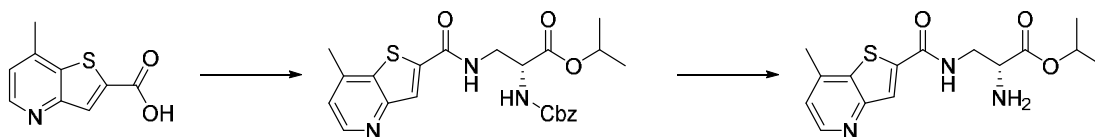
20

Compuesto 2f

(*R*)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de isopropilo

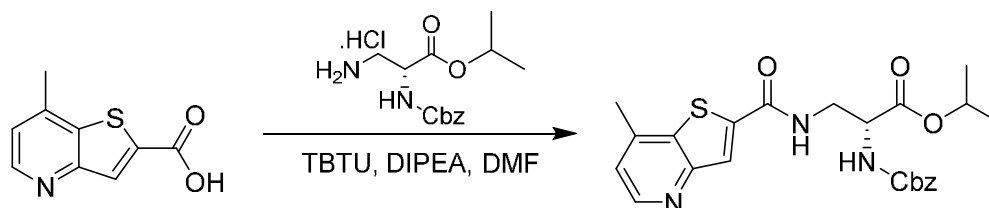
A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación de (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de isopropilo.

25



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

30



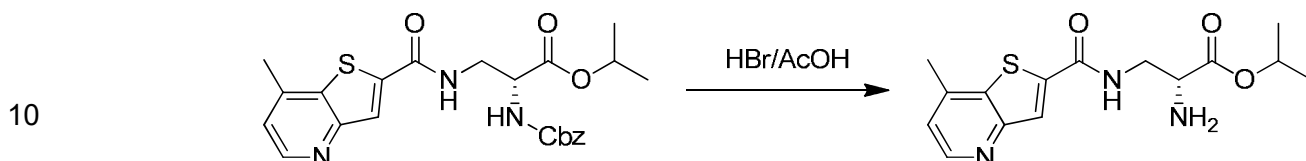
A una solución de ácido 7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (2.5 g, crudo) en DMF (30 ml), se añadió TBTU (6.23 g, 19.41 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (5.02 g, 38.82 mmol) y (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de isopropilo (3.5 g, 11.0 mmol, sal de HCl). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml $\times$ 3). La fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml $\times$ 2) y salmuera (50 ml $\times$ 2), se secó con sulfato de sodio

35

anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Combi Flash sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo con el acetato de etilo de un 0 a un 100%) dos veces para obtener (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de isopropilo (2.4 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.48 (s a, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 5H), 7.14 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.03 (d a, J = 6.8 Hz, 1H), 5.15 - 5.05 (m, 3H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 3.97 - 3.82 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

Paso 2: (*R*)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de isopropilo



Se agitó (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de isopropilo (1.6 g, 3.51 mmol) en HBr al 30% en AcOH (15 ml) a 20 °C durante 2 h. La mezcla se concentró. Se añadió agua (35 ml) al residuo y se lavó con éter *tert*-butil metílico (30 ml). La fase acuosa se liofilizó para obtener el compuesto (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de isopropilo (1.6 g) como la sal de HBr.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.36 (m, 1H), 8.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.55-8.40 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 7.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.04 - 4.93 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.20 (dd, J = 15.6, 6.0 Hz, 6H).

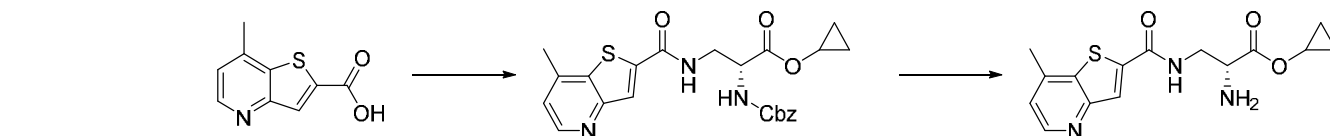
20 LCMS (MH⁺): m/z = 322.4, *t_R* (min, Método BB) = 0.34.

[α]_D²⁰ = 1.8, (c = 7.0 mg/mL, MeOH).

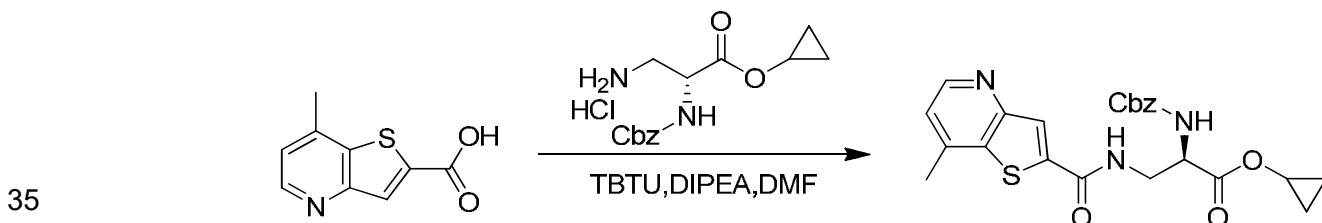
Compuesto 2g

(*R*)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de ciclopropilo

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación de (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de ciclopropilo.



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

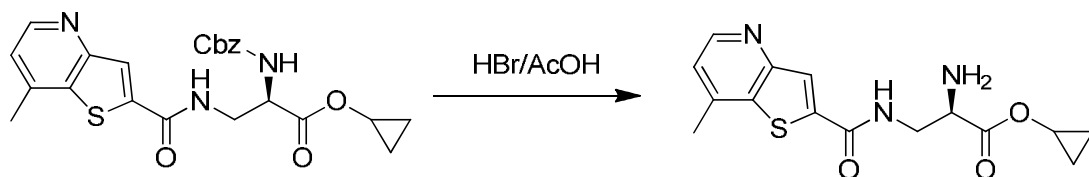


A una solución del ácido 7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (200 mg, crudo) en DMF (3 ml), se añadió (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de ciclopropilo (326 mg, 1.04 mmol, sal de HCl), TBTU (499 mg, 1.55 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (401 mg, 3.11 mmol). La mezcla de reacción

se agitó a 10 °C durante 3 h. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (10 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml × 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo con el acetato de etilo de un 70% a un 80%) para obtener (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de ciclopropilo (150 mg).

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.97 (t a, J = 5.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 6H), 5.07 - 4.97 (m, 2H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 0.65 - 0.46 (m, 4H).

Paso 2: (*R*)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de ciclopropilo



A una solución de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de ciclopropilo (120 mg, 0.26 mmol) en AcOH (5 ml), se añadió HBr al 30% en AcOH (0.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 2 h. Se añadió éter *tert*-butil metílico (6 ml) a la mezcla y se agitó durante 5 minutos, a continuación se dejó reposar durante 5 minutos y a continuación se descartó el disolvente orgánico. El residuo se concentró. A continuación, el residuo se lavó con éter *tert*-butil metílico (5 ml × 2) para obtener (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de ciclopropilo (100 mg) como la sal de HBr.

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.36 (t a, J = 5.6 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.52 (s a, 3H), 8.34 (s, 1H), 7.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 0.75 - 0.61 (m, 4H).

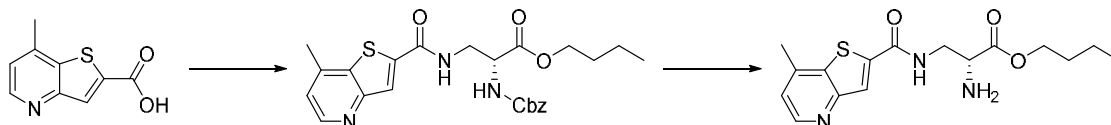
LCMS (MH⁺): m/z = 319.8, *t_R* (min, Método BB) = 0.32.

[α]_D²⁰ = 2 (c = 1 mg/mL, MeOH).

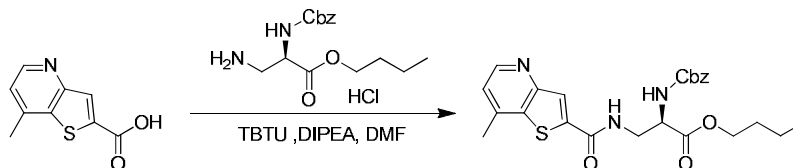
Compuesto 2h

(*R*)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de butilo

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación de (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de ciclopropilo.



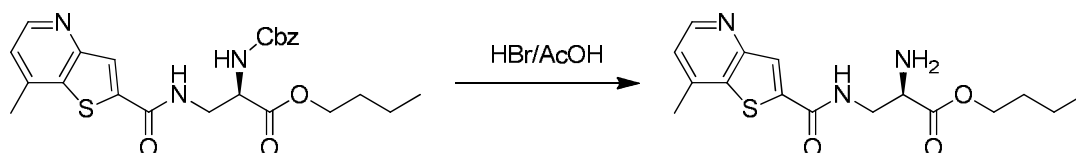
Paso 1: (*R*)-2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de butilo



A una solución de (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de butilo (428 mg, 1.29 mmol, sal de HCl), *N,N*-diisopropiletilamina (502 mg, 3.88 mmol) y ácido 7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (250 mg, crudo) en DMF (50 ml), se añadió TBTU (623 mg, 1.94 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. Se añadió agua (100 ml) a la reacción y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3). Las fases orgánicas se concentraron. El residuo se purificó por Combi Flash (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo, con el acetato de etilo de un 0% a un 70%) para obtener (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de butilo (120 mg).

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 6H), 7.15 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.96 (d a, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.65 - 4.51 (m, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 2H), 4.04 - 3.89 (m, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.66 - 1.55 (m, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Paso 2: (*R*)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de butilo



Una solución de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de butilo (120 mg, 0.26 mmol) en HBr al 30% en AcOH (10 ml) se agitó a 20 °C durante 2 h. La reacción se concentró. Se añadió MeCN (1 ml) y éter *tert*-butil metílico (20 ml) al residuo y se agitó a 20 °C durante 1 hora, se filtró y secó para obtener (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de butilo (95 mg) como la sal de HBr.

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.43 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.53 (s a, 3H), 8.39 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.26 - 4.24 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 2H), 0.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

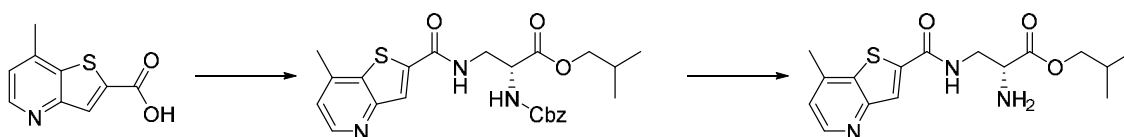
LCMS (MH⁺): *m/z* = 336.1, *t_R* (min, Método BB) = 0.41.

[α]_D²⁰ = 3 (*c* = 2 mg/mL, MeOH).

Compuesto 2i

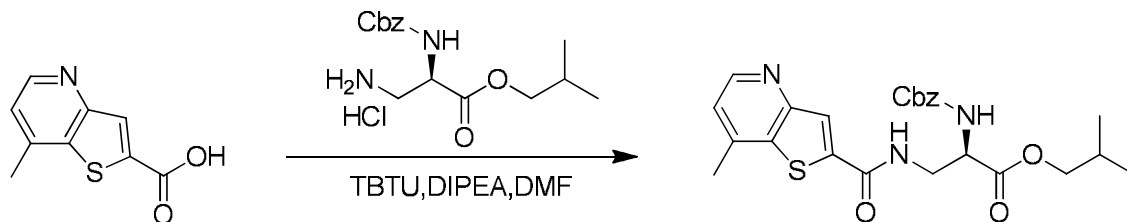
(*R*)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de isobutilo

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación de (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de isobutilo.



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

5



10

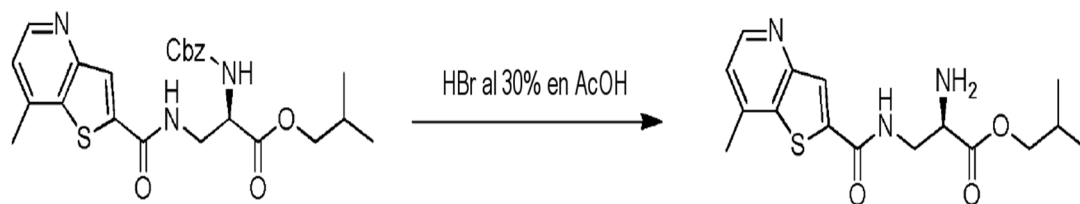
A una solución del ácido 7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (200 mg, crudo) en DMF (3 ml), se añadieron (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de isobutilo (377 mg, 1.14 mmol, sal de HCl), TBTU (499 mg, 1.55 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (401 mg, 3.11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 2 h. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (10 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml × 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo con el acetato de etilo de un 50% a un 60%) para obtener (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de isobutilo (130 mg).

15

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 8.64 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 6H), 7.15 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.06 - 3.92 (m, 3H), 3.87-3.80 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

Paso 2: (*R*)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de isobutilo

20



25

Una solución de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de isobutilo (120 mg, 0.26 mmol) en HBr al 30% en AcOH (3 ml) se agitó a 10 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó. El residuo se lavó con una mezcla de MeCN (1 ml) y éter *tert*-butil metílico (5 ml). La fase orgánica se decantó, a continuación el residuo se liofilizó para obtener (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de isobutilo (110 mg) como la sal de HBr.

30

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.32 (s a, 1H), 8.78 (s a, 1H), 8.51 (s a, 3H), 8.35 (s a, 1H), 7.53 (s a, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.97 - 1.82 (m, 1H), 0.88 (dd, J = 2.0, 6.8 Hz, 6H).

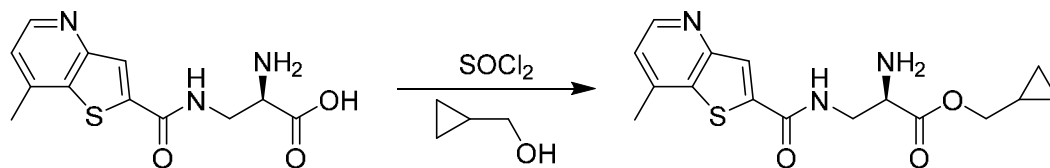
LCMS (MH⁺): m/z = 336.1, *t_R* (min, Método BB) = 0.41.

[α]_D²⁰ = 2 (c = 1 mg/mL, MeOH).

Compuesto 2J

(*R*)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de ciclopropilmetilo

35



A una solución del ácido (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico (150 mg, 0.42 mmol, sal de HBr) en ciclopropilmetanol (5 ml), se añadió cloruro de tionilo (99 mg, 0.83 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se lavó con éter tert-butil metílico (10 ml × 3). El sólido se recolectó por filtración y se secó. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método E) y se liofilizó para obtener (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de ciclopropilmetilo (49 mg) como la sal de HCl.

¹H RMN (400MHz, MeOD) δ 8.91 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.87 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.20 - 3.95 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 1.34 - 1.09 (m, 1H), 0.63 - 0.54 (m, 2H), 0.40 - 0.31 (m, 2H).

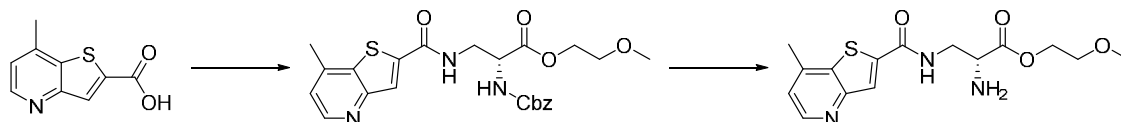
LCMS (MH⁺): m/z = 333.8, *t_R* (min, Método BB) = 0.37.

[α]_D²⁰ = 4.1 (c = 7.8 mg/mL, CH₃OH).

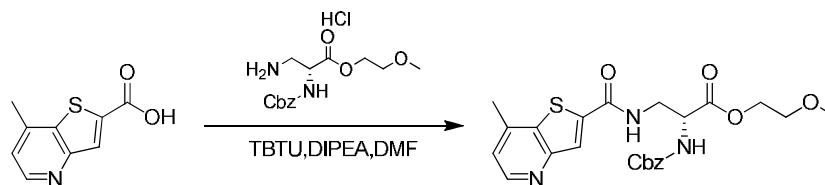
Compuesto 2k

(*R*)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de 2-metoxietilo

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación de (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de 2-metoxietilo.



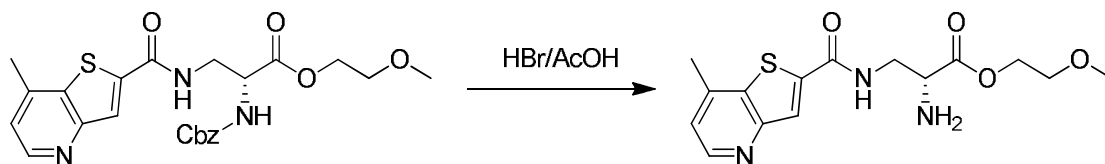
Paso 1: (*R*)-2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de 2-metoxietilo



A una solución del ácido 7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (800 mg, 4.14 mmol) y (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de 2-metoxietilo (2.07 g, 6.21 mmol, sal de HCl) en DMF (20 ml), se añadió TBTU (1.60 g, 4.97 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.61 g, 12.42 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se desactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml × 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por Combi Flash sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo con el acetato de etilo de un 0% a un 100%) para obtener (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de 2-metoxietilo (800 mg).

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 6H), 5.09 - 4.99 (m, 2H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 3.74 - 3.57 (m, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

Paso 2: (*R*)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de 2-metoxietilo



A una solución de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de 2-metoxietilo (400 mg, 0.85 mmol) en AcOH (10 ml), se añadió HBr al 30% en AcOH (1 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método E) para obtener (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de 2-metoxietilo (170 mg) como la sal de HCl.

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.72 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.88 - 8.74 (m, 4H), 8.54 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 3H), 3.54 - 3.48 (m, 2 H), 3.17 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

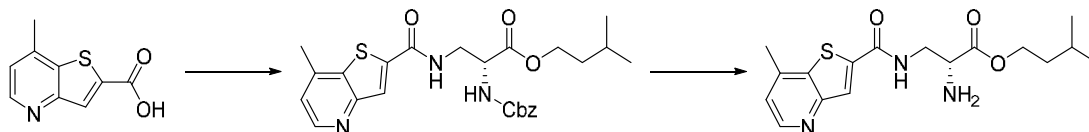
LCMS (MH⁺): *m/z* = 338.1, *t_R* (min, Método BB) = 0.3.

[α]_D²⁰ = -14 (*c* = 3 mg/mL, DMSO).

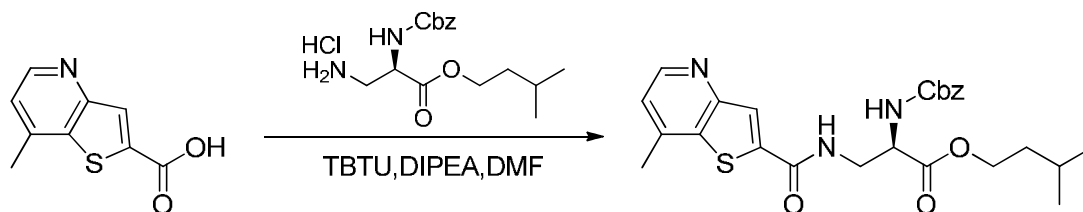
Compuesto 2l

(*R*)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de isopentilo

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación de (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de isopentilo.



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

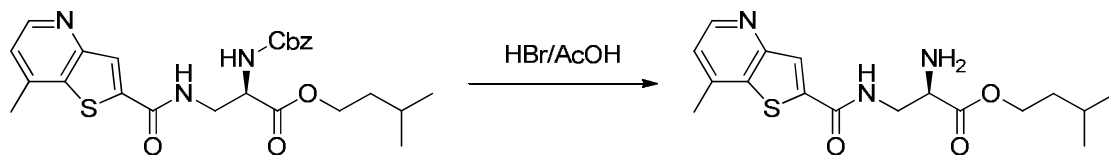


A una mezcla del ácido 7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (200 mg, crudo) y (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de isopentilo (393 mg, 1.14 mmol, sal de HCl) en DMF (5 ml), se añadió TBTU (499 mg, 1.55 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (401 mg, 3.11 mmol), la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3), las fases orgánicas se lavaron con salmuera (20 ml × 3), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por Combi Flash en cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo, con el acetato de etilo de un 0% a un 70%) dos veces para obtener (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de isopentilo (250 mg).

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 8.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 6H), 7.16 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.92 (d a, J = 6.4 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 2H), 4.01 - 3.79 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.59 - 1.52 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

Paso 2: (*R*)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de isopentilo

5



Una solución de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de isopentilo (200 mg, 0.41 mmol) en HBr al 30% en AcOH (6 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora. Se añadió agua (15 ml) a la muestra y se liofilizó. El sólido obtenido se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Método F) para obtener (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de isopentilo (105 mg) como la sal de HCl.

^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.66 (t a, J = 5.6 Hz, 1H), 8.82 - 8.75 (m, 4H), 8.52 (s, 1H), 7.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.15 - 4.12 (t, 2H), 3.92 - 3.73 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.65 - 1.54 (m, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 2H), 0.77 (t, J = 6.8 Hz, 6H).

LCMS (MH⁺): m/z = 349.8, t_R (min, Método BB) = 0.45.

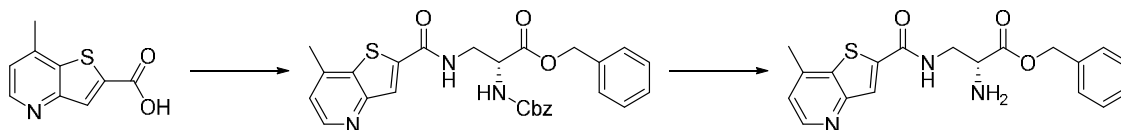
$[\alpha]^{20}_D$ = +2.5 (c = 4.0 mg/mL, CH_3OH).

Compuesto 2m

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

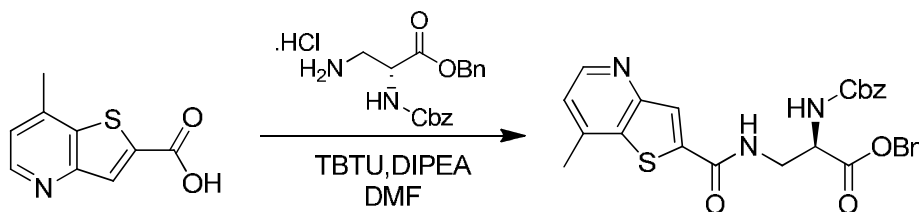
A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación de (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo.

25



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

30



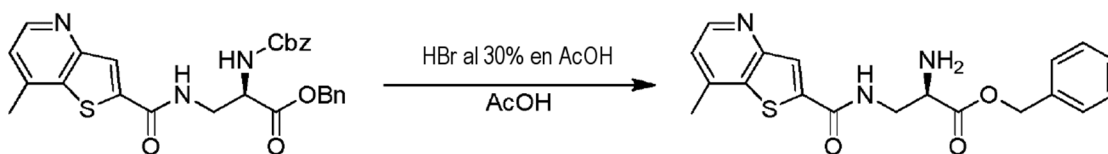
A una solución del ácido 7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (300 mg, crudo) en DMF (10 ml), se añadió TBTU (748 mg, 2.33 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (602 mg, 4.66 mmol) y (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de bencilo (566 mg, 1.55 mmol, sal de HCl). La mezcla se agitó a 20 °C durante 15 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se concentraron. El residuo se purificó por

Combi flash sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo con el acetato de etilo de un 0 a un 100%) para obtener 390 mg de producto crudo. El producto crudo se lavó disgregándolo con DCM (15 ml) y el sólido se recolectó y se secó para obtener (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo (230 mg).

5 ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (t a, J = 5.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (d a, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 11H), 5.17 - 5.00 (m, 4H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 2.57 (s, 3H).

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

10



15

A una solución de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo (100 mg, 0.20 mmol) en AcOH (5 ml), se añadió HBr al 30% en AcOH (0.5 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora 40 min. La mezcla se diluyó con éter *tert*-butil metílico (6 ml) y se formó un precipitado. La fase orgánica se descartó y se recolectó el precipitado. El residuo se lavó con MeCN (5 ml) y se secó para obtener (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo (82 mg) como la sal de HBr.

20

^1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.29 - 7.15 (m, 3H), 5.38 - 5.32 (m, 1H), 5.30 - 5.24 (m, 1H), 4.44 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 2.93 (s, 3H).

LCMS (MH $^+$): m/z = 370, t_R (min, Método BB) = 0.42.

$[\alpha]^{20}_D$ = 8.6 (c = 3.2 mg/mL, CH $_3$ OH).

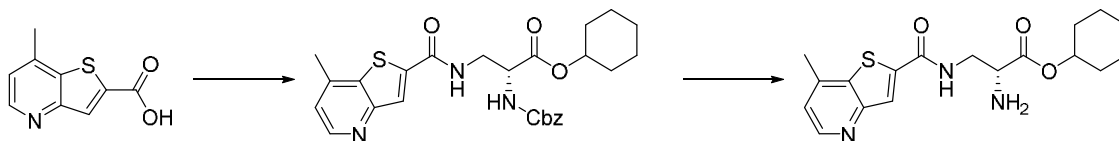
25

Compuesto 2n

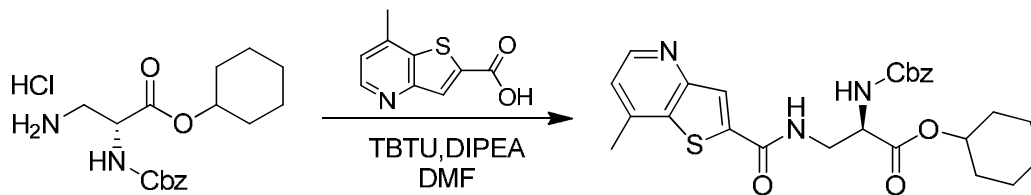
(*R*)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de ciclohexilo

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación de (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de ciclohexilo.

30



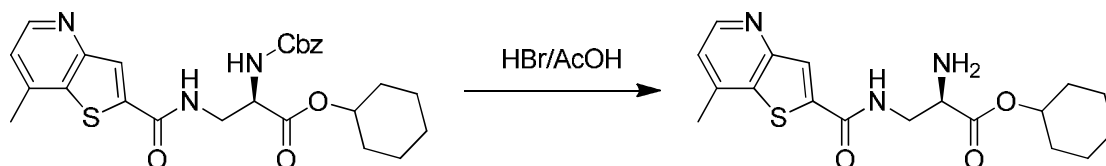
Paso 1: (*R*)-2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de ciclohexilo



Una mezcla del ácido 7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (300 mg, 1.55 mmol), (*R*)-3-amino-2-(((benziloxi)carbonil)amino)propanoato de ciclohexilo (590 mg, 1.65 mmol, sal de HCl), TBTU (747.77 mg, 2.33 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (602 mg, 4.66 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml × 2). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml × 2), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por Combi Flash (gel de sílice, de un 0 a un 60%, acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener 350 mg del producto crudo. El compuesto se purificó por separación de SFC (Método SFC1) para obtener (*R*)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de ciclohexilo (270 mg).

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51-7.41 (m, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 5H), 7.14 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.90-4.81 (m, 1H), 4.62 - 4.50 (m, 1H), 4.00 - 3.77 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.91 - 1.64 (m, 4H), 1.57 - 1.28 (m, 6H).

Paso 2: (*R*)- 2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de ciclohexilo



Una solución de (*R*)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de ciclohexilo (150 mg, 0.30 mmol) en HBr al 30% en AcOH (2 ml) se agitó a 20 °C durante 40 min. La mezcla se concentró. El residuo se lavó con CH₃CN (2 ml × 3) y la fase orgánica se decantó. El residuo se liofilizó para obtener (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de ciclohexilo (98 mg) como la sal de HBr.

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.40 (m, 1H), 8.83 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.61-8.40 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.86 - 4.73 (m, 1H), 4.33 - 4.17 (m, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 2H), 1.49 - 1.14 (m, 6H).

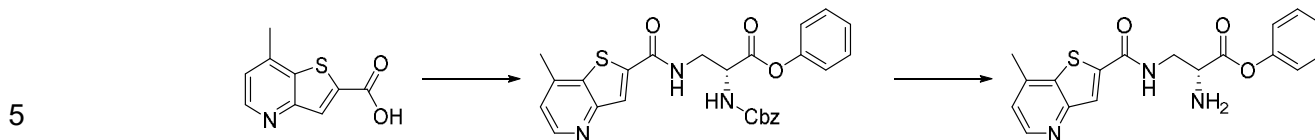
LCMS (MH⁺): *m/z* = 361.8, *t_R* (min, Método BB) = 0.45.

[α]_D²⁰ = 1.50 (*c* = 4.0 mg/mL, CH₃OH).

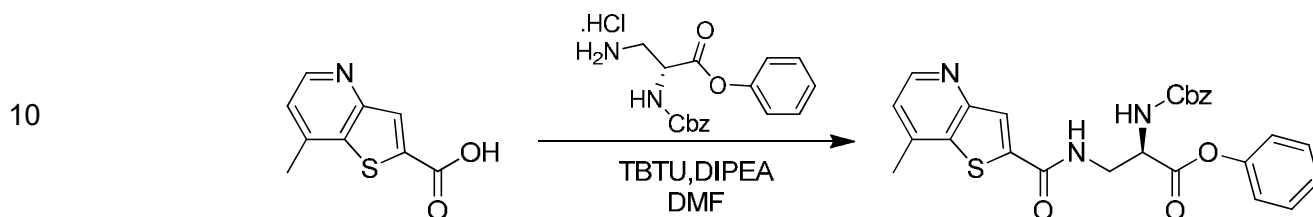
Compuesto 2o

(*R*)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de fenilo

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación de (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de fenilo.



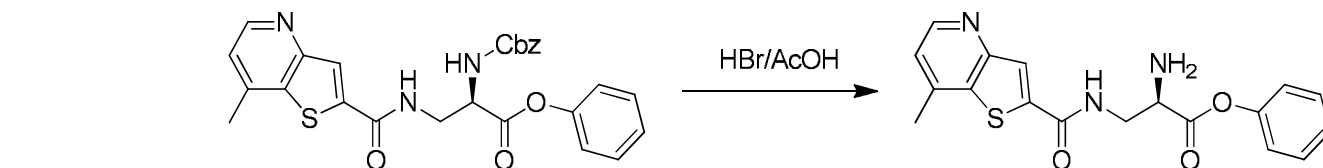
Paso 1: (*R*)-2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de fenilo



A una solución del ácido 7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (150 mg, crudo) en DMF (5 ml), se añadió TBTU (374 mg, 1.16 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (301 mg, 2.33 mmol) y (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de fenilo (272 mg, crudo, HCl). La mezcla se agitó a 15°C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml × 3) y se concentraron. El residuo se purificó por Combi flash sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo con el acetato de etilo de un 0 a un 100%) para obtener 240 mg del producto. El producto se lavó adicionalmente disgregándolo con DCM (3 ml). El sólido se recolectó por filtración para obtener el compuesto (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de fenilo (100 mg).

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.16 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.26 (m, 9H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.16 - 5.05 (m, 2H), 4.65 - 4.54 (m, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 2.57 (s, 3H).

Paso 2: (*R*)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de fenilo



Una mezcla de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de fenilo (90 mg, 0.18 mmol) y HBr al 30% en AcOH (3 ml) se agitó a 15 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró. El residuo se lavó disgregándolo con MeCN (2 ml) y éter *tert*-butil metílico (5 ml). El sólido se recolectó y se secó para obtener (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de fenilo (65 mg) como la sal de HBr.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.91 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 3H), 4.68 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 2.94 (s, 3H).

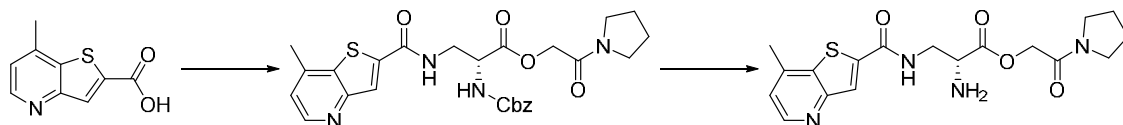
LCMS (MH⁺): *m/z* = 355.8, *t_R* (min, Método BB) = 0.41.

[α]_D²⁰ = -9.3 (*c* = 2.5 mg/mL, CH₃OH).

Compuesto 2p**(*R*)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etilo**

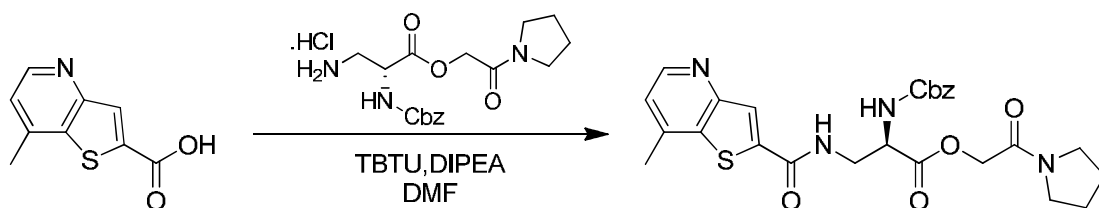
A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etilo.

5



Paso 1: (*R*)-2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etilo

10



15

A una solución del ácido 7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (150 mg, crudo) en DMF (10 ml), se añadió TBTU (374 mg, 1.16 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (301 mg, 2.33 mmol) y (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etilo (300 mg, crudo, sal de HCl). La mezcla se agitó a 15°C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml × 3) y se concentraron. El residuo se purificó por Combi Flash sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo con el acetato de etilo de un 0 a un 100%, a continuación MeOH:acetato de etilo con el MeOH de un 0% a un 15%) dos veces para obtener (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etilo (170 mg).

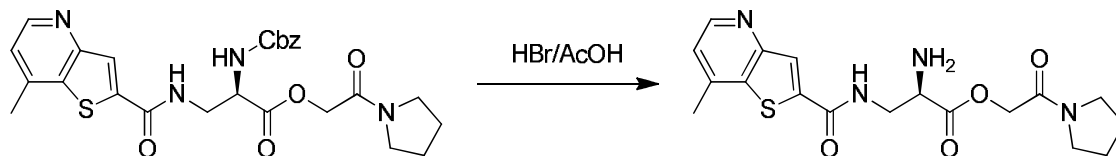
20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.18 - 9.07 (m, 1H), 8.60 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 5H), 7.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.12 (d a, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.19 - 5.06 (m, 3H), 4.67 - 4.61 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.71 - 3.59 (m, 2H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.07 - 2.02 (m, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H).

25

Paso 2: (*R*)-2-Amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etilo

30



A una solución de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etilo (120 mg, 0.23 mmol) en AcOH (5 ml), se añadió HBr al 30% en AcOH (0.5 ml). La mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h. Se añadió éter *tert*-butil metílico (6 ml) a la mezcla, se agitó durante 5 min, se dejó reposar durante 5 min y a continuación se decantó el disolvente orgánico. El residuo se concentró. A continuación, el residuo se lavó con éter *tert*-butil metílico

35

(5 ml × 2) para obtener el compuesto (*R*)-2-amino-3-(7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etilo (102 mg) como la sal de HBr.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.40 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.62 (s a, 3H), 8.35 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 2H).

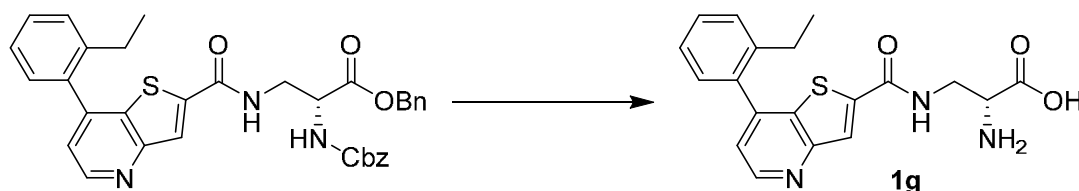
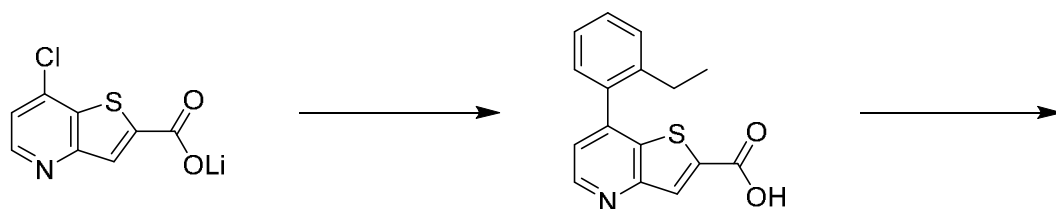
LCMS (MH⁺): *m/z* = 390.8, *t_R* (min, Método BB) = 0.34 min.

[α]_D²⁰ = 14.5 (*c* = 4.6 mg/mL, CH₃OH).

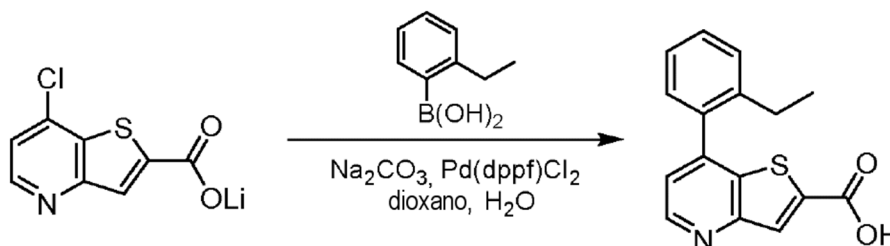
Compuesto 1d

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

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación del ácido (*R*)-2-amino-3-(7-(2-etilfenil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico.



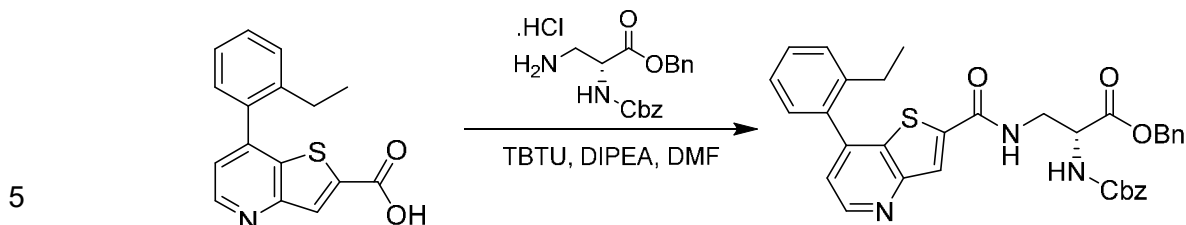
Paso 1: Ácido 7-(2-etilfenil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico



Se desgasificó 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 Pd(dppf)Cl₂ (333 mg, 0.46 mmol) en agua (10 ml) y dioxano (20 ml) y a continuación se calentó hasta 110 °C durante 16 h en atmósfera de N₂. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml × 2). Se ajustó el pH de la fase acuosa hasta un pH = 3~4 con HCl (2 M, 5 ml). El precipitado se filtró y se secó para obtener el ácido 7-(2-etilfenil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (700 mg).

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) 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)

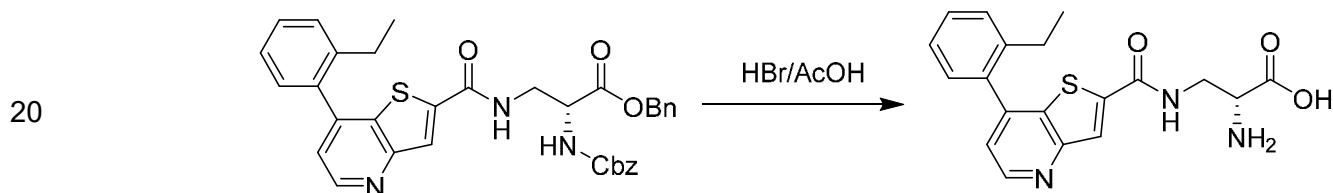
Paso 2: (*R*)-2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(2-etilfenil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo



Una mezcla del ácido 7-(2-etilfenil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (200 mg, 0.71 mmol), (*R*)-3-amino-2-(((benziloxi)carbonil)amino)propanoato de bencilo (258 mg, 0.71 mmol, sal de 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 h. La mezcla se diluyó con agua (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 con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método G) para obtener (*R*)-2-(((benziloxi)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-carboxamido)propanoico



Una mezcla de (*R*)-2-(((benziloxi)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, al 33%) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con MTBE (3 ml), se filtró y se lavó con MTBE (3 x 3 ml). La masa húmeda retenida sobre el filtro se secó para obtener el ácido (*R*)-2-amino-3-(7-(2-etilfenil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico (43 mg) como la sal de HBr.

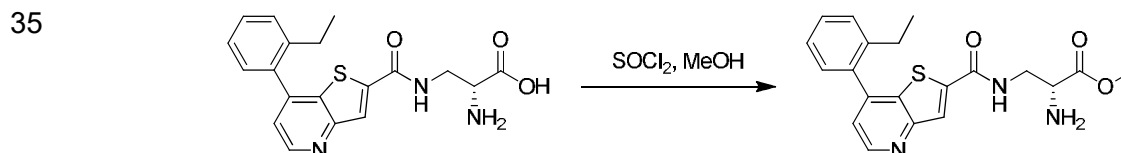
¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.24 - 9.22 (m, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.41 - 8.26 (m, 4H), 7.54 - 7.44 (m, 3H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 4.24 - 4.07 (m, 1H), 3.82 - 3.77 (m, 1H), 3.74 - 3.69 (m, 1H), 2.45 - 2.43 (m, 2H), 0.96 (t, 3H).

LCMS (MH⁺): *m/z* = 370.1, *t_R* (min, Método BB) = 0.46.

[α]_D²⁰ = -6.67, (c = 1.5 mg/mL, CH₃OH).

Compuesto 2q

(*R*)-2-Amino-3-(7-(2-etilfenil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo



A una mezcla del ácido (*R*)-2-amino-3-(7-(2-etilfenil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico (295 mg, 555.28 mmol, sal de HBr) en MeOH (10 ml), se añadió cloruro de tionilo (199 mg, 1.67 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de completar la adición, la reacción se agitó durante 42 h a 30 °C. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método H) para obtener el producto crudo (0.2 g).

5 El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Método I) para obtener (*R*)-2-amino-3-(7-(2-etilfenil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (45 mg).

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.99 (s a, 1H), 8.81 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.54 - 7.26 (m, 5H), 3.61 (s, 3H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 2H), 2.44-2.42 (m, 2H), 0.96 (t, J=7.6 Hz, 3H).

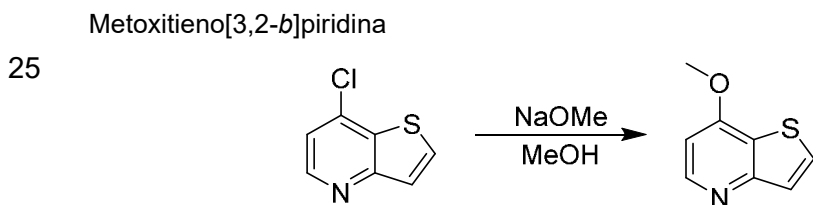
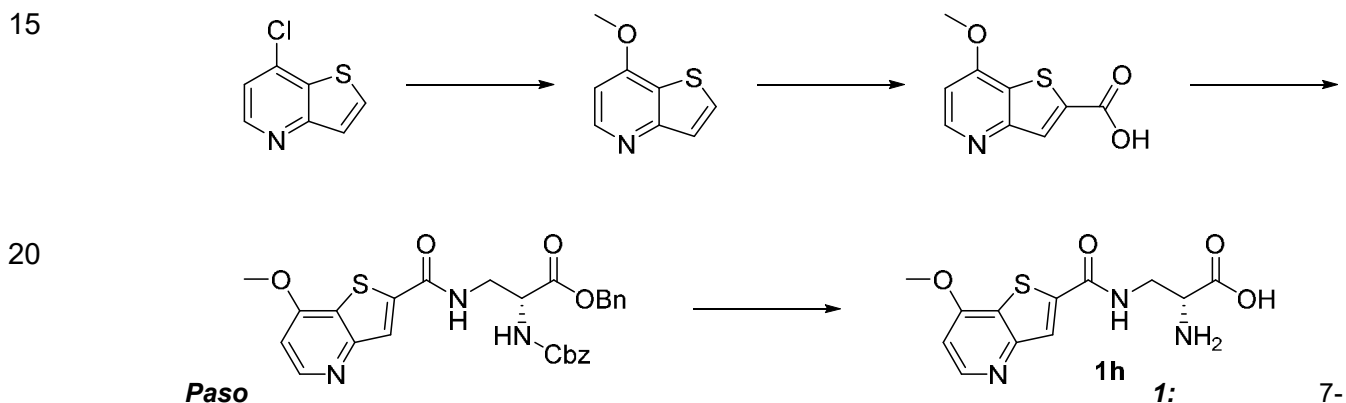
LCMS (MH⁺): m/z = 384.4, *t_R* (min, Método BB) = 0.49 min.

10 [α]_D²⁰ = -12.0, (c = 0.5 mg/mL, CH₃OH).

Compuesto 1e

Ácido (*R*)-2-amino-3-(7-metoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico

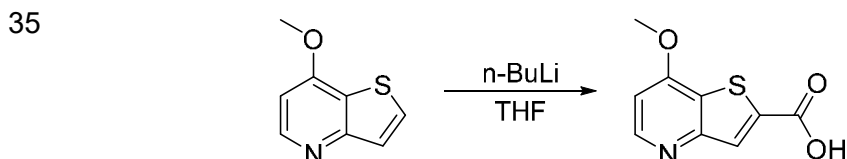
A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación del ácido (*R*)-2-amino-3-(7-metoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico.



30 Se añadió Na (135 mg, 0.59 mmol) a MeOH (5.0 ml) 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 a 110 - 120 °C durante 15 h más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 7-metoxitieno[3,2-*b*]piridina (160 mg).

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.04 (s, 3H).

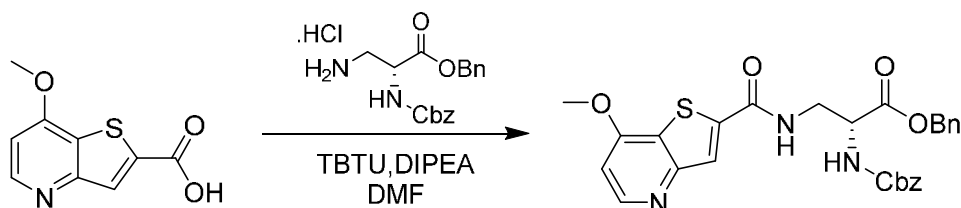
Paso 2: Ácido 7-metoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico



A una solución de 7-metoxitieno[3,2-*b*]piridina (150 mg, 0.90 mmol) en THF (15 ml), se 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 CO₂ en la solución durante 0.5 horas. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 h más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y HCl (2 M, hasta pH~5), se filtró y secó para obtener el ácido 7-metoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (120 mg).

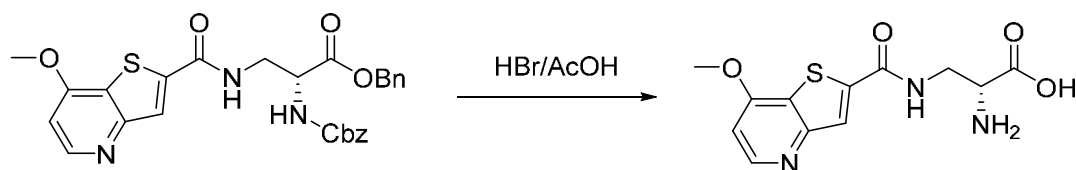
¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.56 (br, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.04 (br, 1H), 4.01 (s, 3H).

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



A una solución del ácido 7-metoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (120 mg, 0.57 mmol) y (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de bencilo (207 mg, 0.63 mmol, sal de HCl) en DMF (5 ml), se 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 h. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente de 0~100% de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener (*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-carboxamido)propanoico



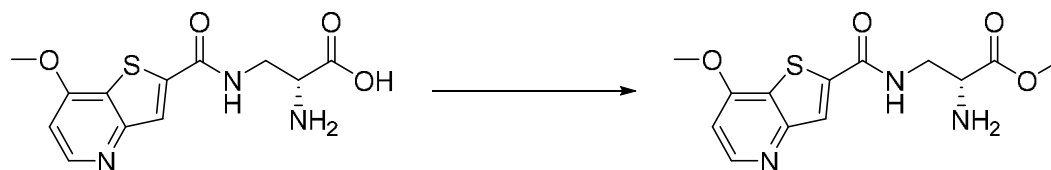
Una solución de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-metoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo (125 mg, 0.24 mol) en HBr/AcOH (5 ml, ~33%) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el ácido (*R*)-2-amino-3-(7-metoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico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

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.52 (t, Hz, 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).

Compuesto 2r

(R)-2-amino-3-(7-metoxitieno[3,2-b]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo

A una solución del ácido (*R*)-2-amino-3-(7-metoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico (35 mg, 0.12 mmol) en MeOH (15 ml), se añadió cloruro de tionilo (1 ml) a 0 °C y se agitó a 15-30 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se diluyó con *t*-BuOMe/MeOH (15 ml V: V = 15:1) y se filtró, y la masa húmeda retenida sobre el filtro se secó a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con agua (15 ml) y carbonato de sodio (ac. sat.) hasta un pH~9, se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con agua (15 ml) y HCl (2 M) hasta un pH~4 y se liofilizó para obtener (*R*)-2-amino-3-(7-metoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (35 mg) como la sal de HCl.

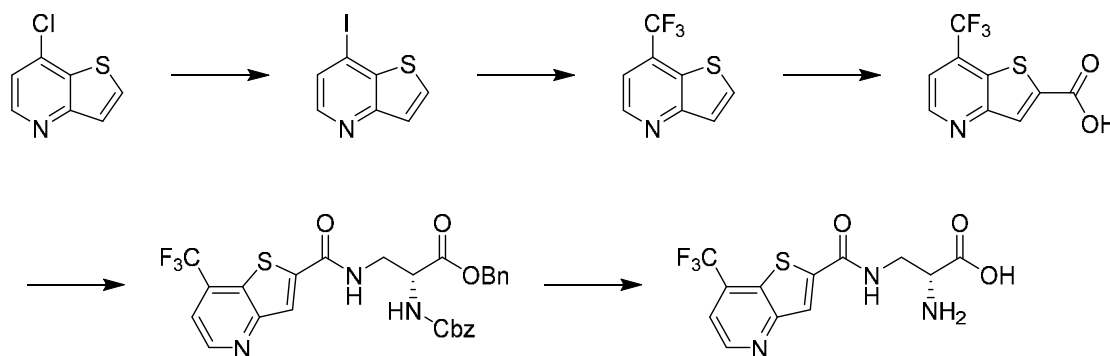
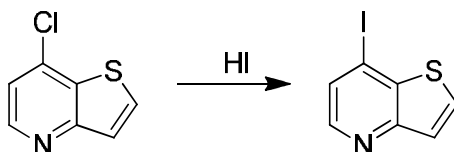
¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 8.74(d, J=6.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.41 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.42 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.40(s, 3H), 4.25-3.99 (m, 2H), 3.94(s, 3H)

LCMS (MH⁺): m/z = 310.2, *t_R* (min, Método BB) = 0.31.

[α]_D²⁰ = 4 (c = 1 mg/mL, CH₃OH).

Compuesto 1f**Ácido (*R*)-2-amino-3-(7-(trifluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico**

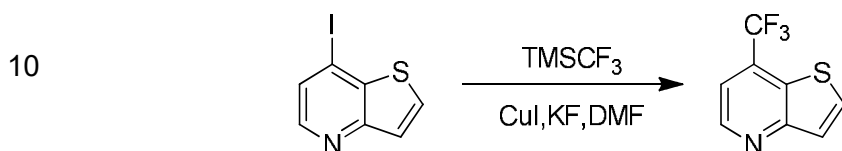
A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación del ácido (*R*)-2-amino-3-(7-(trifluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico.

**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, al 45% en agua) se agitó a 130 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se desactivó cuidadosamente con Na₂CO₃ ac. sat. hasta un pH=6~7 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por CombiFlash (éter de petróleo/acetato de etilo con el acetato de etilo de un 5% a un 10%) para obtener 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).

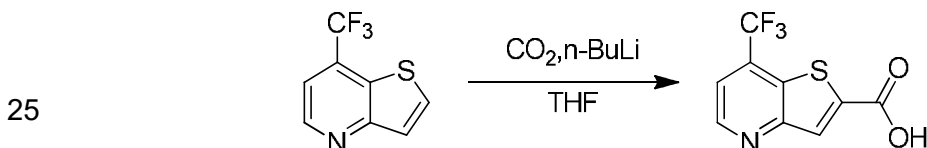
Paso 2: 7-(Trifluorometil)tieno[3,2-*b*]piridina



A una solución de 7-yodotieno[3,2-*b*]piridina (500 mg, 1.92 mmol) en DMF (5 ml), se añadieron 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 h. La mezcla de reacción se desactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por CombiFlash (éter de petróleo/acetato de etilo con el acetato de etilo de un 0% a un 3%) para obtener 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).

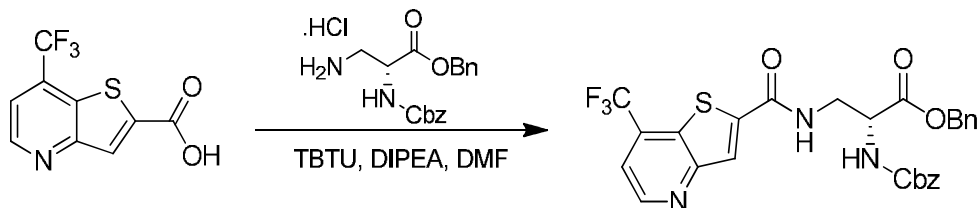
Paso 3: Ácido 7-(trifluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico



Una solución de 7-(trifluorometil)tieno[3,2-*b*]piridina (120 mg, 0.59 mmol) en THF (2 ml) se enfrió hasta -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. La mezcla de reacción se burbujeó con CO₂ (15 psi) y se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se desactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el ácido 7-(trifluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (70 mg).

LCMS (MH⁺): *m/z* = 247.9, *t_R* = 0.709 min.

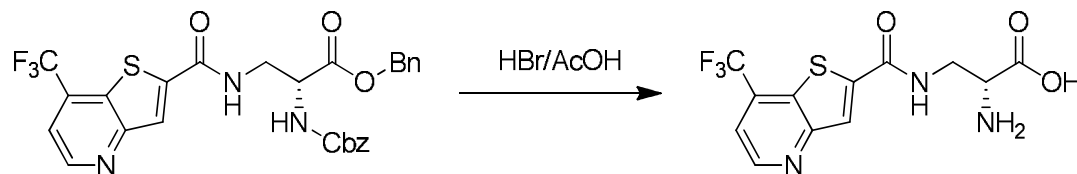
Paso 4: (*R*)-2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(trifluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo



A una solución del ácido 7-(trifluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (130 mg, 0.52 mmol) en DMF (5 ml), se añadió (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de bencilo (192 mg, 0.52 mmol, sal de 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 h. La mezcla de reacción se desactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Método F) para obtener (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(trifluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo (50 mg).

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-carboxamido)propanoico



Una solución de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(trifluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo (50 mg, 0.90 mmol) en HBr/AcOH (2 ml, al 33%) se agitó a 50 °C durante 16 h. Se eliminó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método J) para obtener el ácido (*R*)-2-amino-3-(7-(trifluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico (8 mg) como la sal de HBr.

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

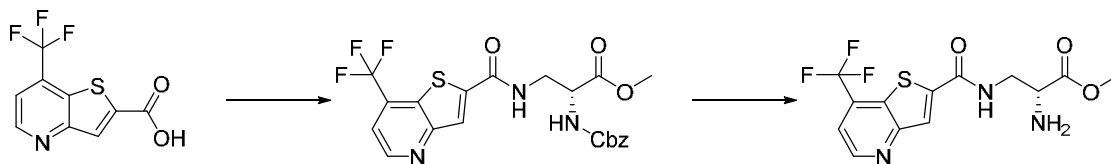
LCMS (MH⁺): *m/z* = 334.1, *t_R* (min, Método BB) = 0.36.

[α]_D²⁰ = -10.0 (*c* = 1.0 mg/mL, CH₃OH).

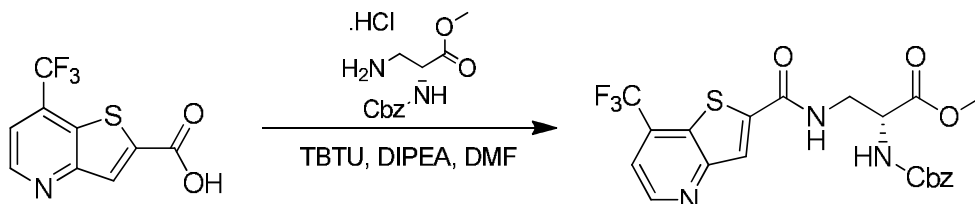
Compuesto 2s

(*R*)-2-Amino-3-(7-(trifluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación de (*R*)-2-amino-3-(7-(trifluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo.

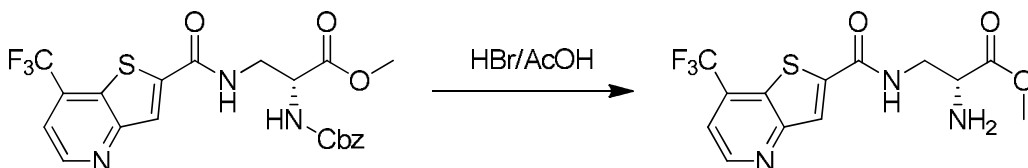


Paso 1: (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(trifluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo



A una solución del ácido 7-(trifluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (1.00 g, 4.05 mmol) en DMF (10 ml), se añadieron (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de metilo (1.40 g, 4.86 mmol, sal de HCl), TBTU (1.95 g, 6.07 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.57 g, 12.15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se desactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por CombiFlash (éter de petróleo/acetato de etilo con el acetato de etilo de un 80% a un 90%) para obtener (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(trifluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (500 mg).

Paso 2: (*R*)-2-Amino-3-(7-(fluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo



Una solución de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(trifluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (500 mg, 1.04 mmol) en HBr/AcOH (10 ml, al 33%) se agitó a 15 °C durante 16 h. Se movió el disolvente. El residuo se lavó con AcOH (2 ml). La mezcla de reacción se filtró, la masa húmeda retenida sobre el filtro se lavó con AcOH (1 ml) y la masa húmeda retenida sobre el filtro se recolectó para obtener (*R*)-2-amino-3-(7-(trifluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (220 mg) como la sal de HBr.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.36 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 9.04 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.56-8.45 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.84 - 3.70 (m, 5H).

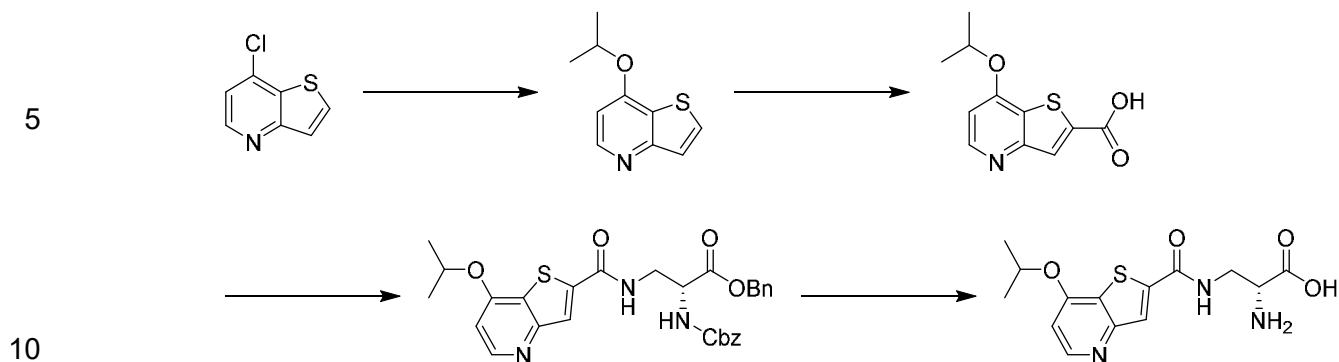
LCMS (MH⁺): *m/z* = 348.2, *t_R* (min, Método BB) = 0.42.

[α]_D²⁰ = +2.0 (*c* = 1.0 mg/mL, CH₃OH).

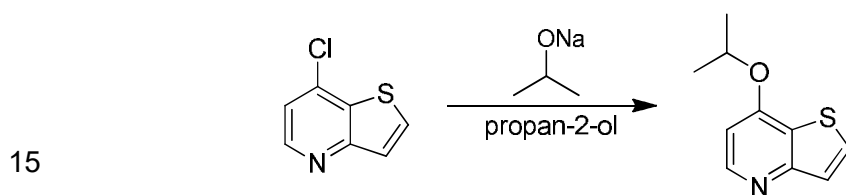
Compuesto 1g

Ácido (*R*)-2-amino-3-(7-isopropoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación del ácido (*R*)-2-amino-3-(7-isopropoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico.



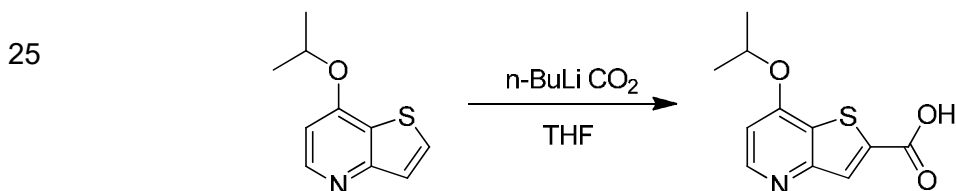
Paso 1: 7-Isopropoxitieno[3,2-*b*]piridina



Se añadió Na (339 mg, 15 mmol) a propan-2-ol (15 ml). 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 durante 15 h más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y obtener 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

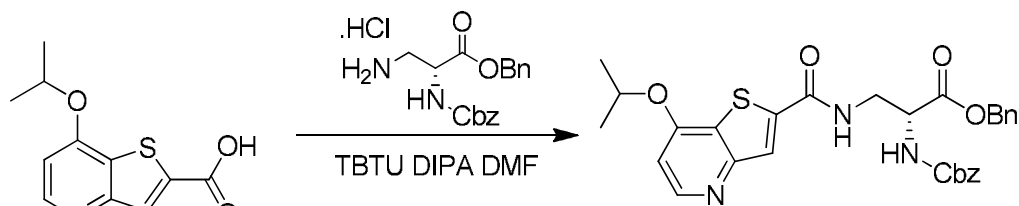


A una solución de 7-isopropoxitieno[3,2-*b*]piridina (320 mg, 1.7 mmol) en THF (15 ml), se añadió *n*-BuLi (2.5 M en hexano, 0.9 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0.5 horas. Se burbujeó CO₂ en la solución durante 0.5 h. La mezcla se agitó a 20-30 °C durante 15 h más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y HCl (2 M) hasta un pH~5, se filtró y la masa húmeda retenida sobre el filtro se secó a presión reducida para obtener el 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 (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-isopropoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo

5



10

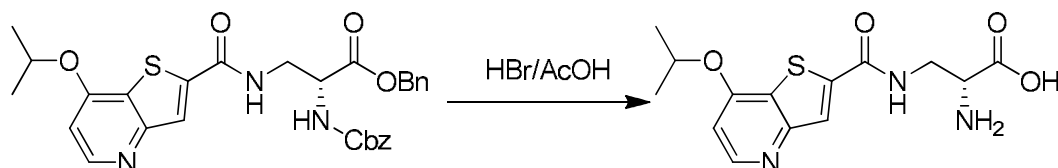
A una solución del ácido 7-isopropoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (200 mg, 0.84 mmol) y (*R*)-3-amino-2-(((benziloxy)carbonyl)amino)propanoato de bencilo (304 mg, 0.93 mmol, sal de HCl) en DMF (10 ml), se añadió tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (406 mg,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

15

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 (br, 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-carboxamido)propanoico

20



25

Una solución de (*R*)-2-(((benziloxy)carbonyl)amino)-3-(7-isopropoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo (80 mg, 0.15 mmol) en HBr/AcOH (10 ml, al 33%) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método K) para obtener el ácido (*R*)-2-amino-3-(7-isopropoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico (26 mg).

30

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.06 (br, 1H), 8.54 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.57 (br, 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, 1H).

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

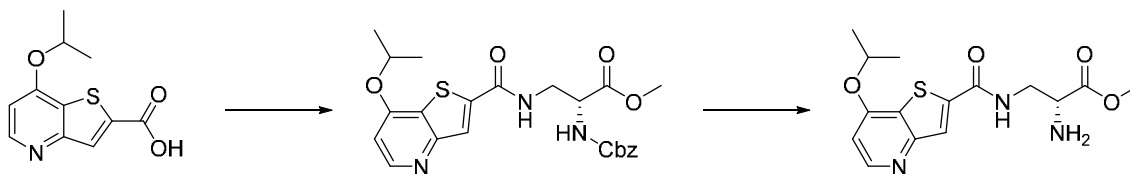
[α]_D²⁰ = 18(c = 1mg/mL, CH₃OH).

Compuesto 2t

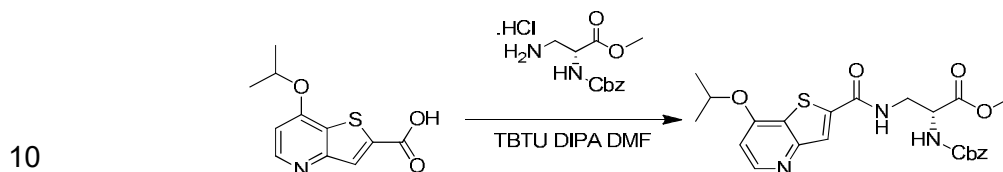
(*R*)-2-Amino-3-(7-isopropoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación de (*R*)-2-amino-3-(7-isopropoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo.

35



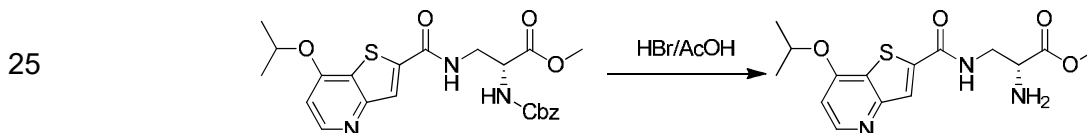
5 **Paso 1:** *(R)*-2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-isopropoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo



10 A una solución del ácido 7-isopropoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (500 mg, 2.11 mmol) y *(R)*-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de metilo (670 mg, 2.32 mmol, sal de HCl) en DMF (20 ml), se añadió TBTU (1.0 g, 3.17 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.36 g, 10.55 mmol). La mezcla se agitó a 20-30 °C durante 2 h. El residuo se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente de 0~100% de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener *(R)*-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-isopropoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (510 mg).

20 ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.43 (s a, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 5H), 6.71 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.85-4.79(m, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 3.94 - 3.80 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

Paso 2: *(R)*-2-Amino-3-(7-isopropoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo



25 Una solución de *(R)*-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-isopropoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (260 mg, 0.55 mmol) en HBr/AcOH (4 ml, al 30%) se agitó a 10-20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter *tert*-butil metílico (10 ml) y se filtró, se lavó con éter *tert*-butil metílico (10 ml x 3) y se secó para obtener el compuesto *(R)*-2-amino-3-(7-isopropoxitieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (175 mg) como la sal de HBr.

¹HRMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.52 (br, 1H), 8.94(d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.52 (br, 3H), 8.35 (s, 1H), 7.56 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.25-5.19 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.85 - 3.66 (m, 5H), 1.42 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

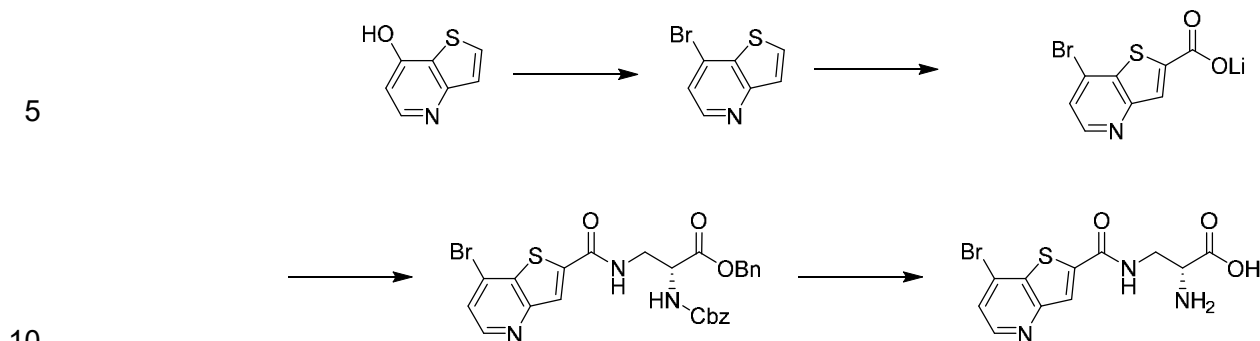
LCMS (MH⁺): m/z = 338.2, *t_R* (min, Método BB) = 0.29.

35 [α]_D²⁰ = 1.3(c = 2 mg/mL, CH₃OH).

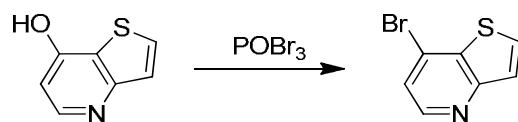
Compuesto 1h

Ácido *(R)*-2-amino-3-(7-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación del ácido (*R*)-2-amino-3-(7-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico.



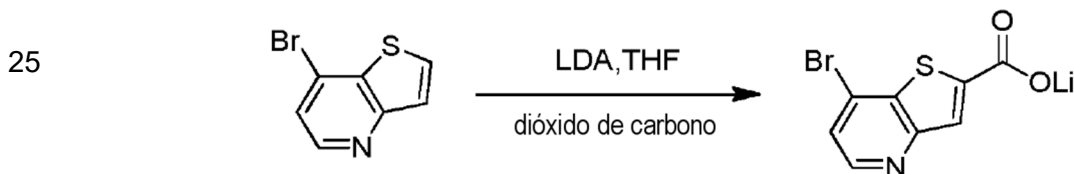
Paso 1: 7-Bromotieno[3,2-*b*]piridina



15 Una mezcla de tieno[3,2-*b*]piridin-7-ol (2 g, 13 mmol) y POBr₃ (25 g, 8 mmol) se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió y se vertió sobre agua-hielo (100 ml) y a continuación se añadió una solución de NaOH 2 M para ajustar el pH hasta 8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 ml × 3). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Combi Flash sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo con el acetato de etilo de un 0 a un 30%) para obtener 7-bromotieno[3,2-*b*]piridina (2.5 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

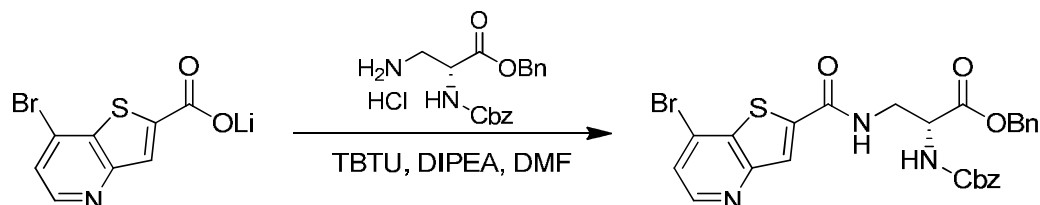
Paso 2: 7-Bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de litio



30 A una solución de diisopropilamina (473 mg, 4.67 mmol) en THF (20 ml), se añadió *n*-BuLi (2.5 M en hexano, 1.87 ml) gota a gota a -70 °C y se agitó a -70 °C durante 30 min. A continuación, se añadió gota a gota 7-bromotieno[3,2-*b*]piridina (1 g, 4.67 mmol) disuelta en THF (5 ml) y se agitó a -70 °C durante 30 min. A continuación, se burbujeó dióxido de carbono gaseoso a través de la mezcla de reacción y la mezcla se dejó calentar hasta 25 °C durante un periodo de 2 h. La mezcla se filtró y la masa húmeda retenida sobre el filtro se lavó con THF (10 ml × 2). El sólido se recolectó y se secó para obtener 7-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de litio (800 mg).

35 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).

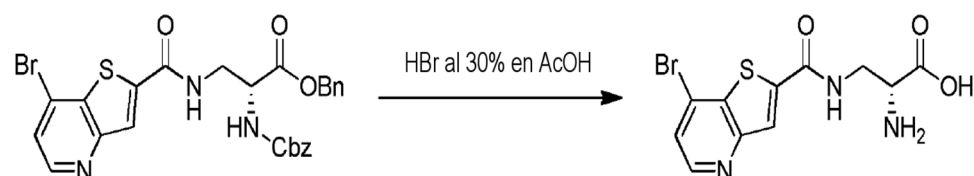
Paso 3: (*R*)-2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo



A una solución de 7-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de litio (200 mg, 0.76 mmol) en DMF (5 ml), se 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 (*R*)-3-amino-2-(((benziloxy)carbonyl)amino)propanoato de bencilo (276 mg, 0.76 mmol, sal de HCl). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml × 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por Combi Flash sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo con el acetato de etilo de un 0 a un 80%) dos veces para obtener el compuesto (*R*)-2-(((benziloxy)carbonyl)amino)-3-(7-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de 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 a, *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-carboxamido)propanoico



Una mezcla de (*R*)-2-(((benziloxy)carbonyl)amino)-3-(7-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo (100 mg, 0.18 mmol) y HBr al 30% en AcOH (3 ml) se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se concentró. Se añadió agua (5 ml) al residuo y se lavó con éter *tert*-butil metílico (5 ml × 2). La fase acuosa se liofilizó para obtener el ácido (*R*)-2-amino-3-(7-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico (75 mg) como la sal de 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).

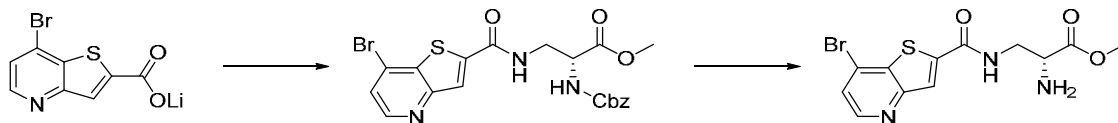
LCMS (MH⁺): *m/z* = 343.9, *t_R* (min, Método BB) = 0.34.

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

Compuesto 2u

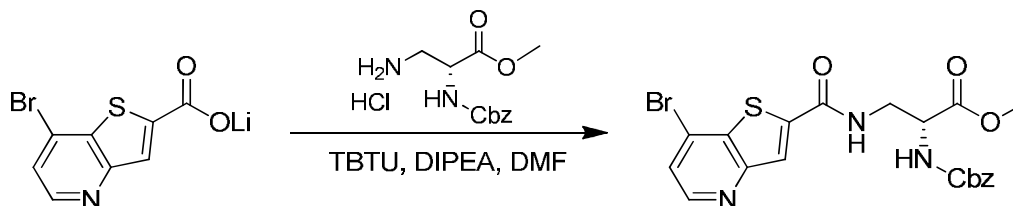
(*R*)-2-Amino-3-(7-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación de (*R*)-2-amino-3-(7-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo.



Paso 1: (*R*)-2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-

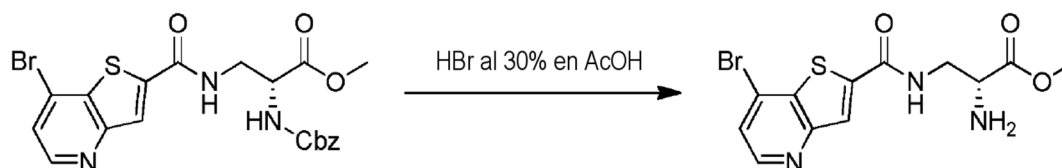
carboxamido)propanoato de metilo



A una solución de 7-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de litio (400 mg, 1.52 mmol) en DMF (10 ml), se añadió TBTU (730 mg, 2.27 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (392 mg, 3.03 mmol) y (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de metilo (437 mg, 1.52 mmol, sal de HCl). La mezcla se agitó a 25°C durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml × 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por Combi Flash sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo con el acetato de etilo de un 0 a un 80%) tres veces para obtener el compuesto (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (350 mg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.12 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.37 - 7.23 (m, 5H), 5.09 - 4.99 (m, 2H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 3.75 - 3.58 (m, 5H).

Paso 2: (*R*)-2-Amino-3-(7-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo



Una mezcla de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (340 mg, 0.69 mmol) en HBr al 30% en AcOH (5 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró. Se añadió MeOH (2 ml) al residuo y a continuación éter *tert*-butil metílico (6 ml). La mezcla se filtró y el sólido se recolectó y se secó para obtener (*R*)-2-amino-3-(7-bromotieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (230 mg) como la sal de HBr.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.28 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (s a, 3H), 8.40 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 3.86 - 3.71 (m, 5H).

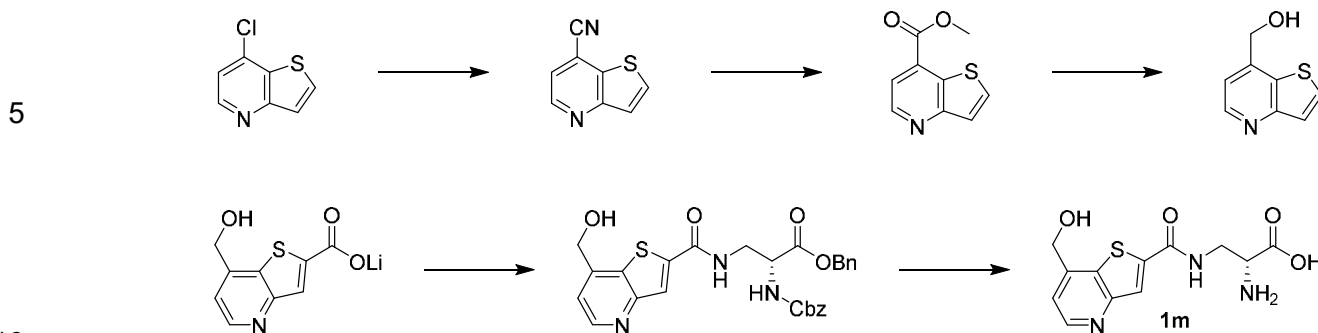
LCMS (MH⁺): *m/z* = 358, *t_R* (min, Método BB) = 0.39.

[α]_D²⁰ = 2.9 (*c* = 3.5 mg/mL, CH₃OH).

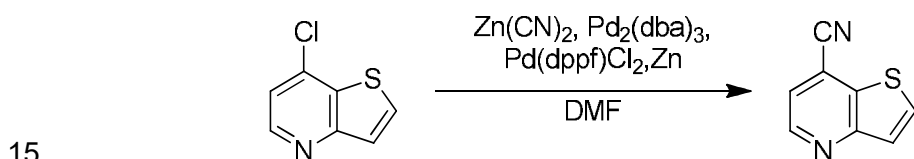
Compuesto 1i

Ácido (*R*)-2-amino-3-(7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación del ácido (*R*)-2-amino-3-(7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico.



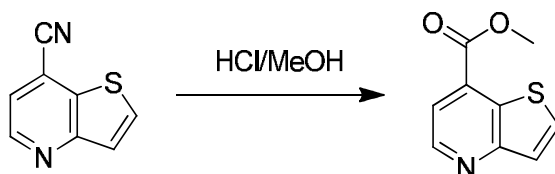
Paso 1: Tieno[3,2-*b*]piridin-7-carbonitrilo



A una solución de 7-clorotieno[3,2-*b*]piridina (5 g, 29.48 mmol) y $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (3.77 g, 32.1 mmol) en DMF (50 ml), se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.70 g, 2.95 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2.16 g, 2.95 mmol) y Zn en polvo (385 mg, 5.90 mmol) en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (80 ml) y agua (50 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (60 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml $\times$ 3) y se concentraron. El residuo se purificó por Combi Flash sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo con el acetato de etilo de un 0 a un 20%) para obtener tieno[3,2-*b*]piridin-7-carbonitrilo (2.8 g).

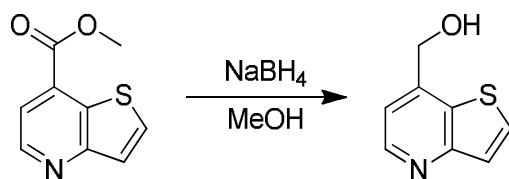
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H).

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



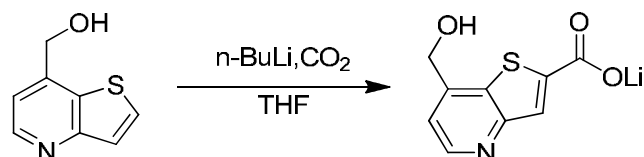
Una mezcla de tieno[3,2-*b*]piridin-7-carbonitrilo (2.8 g, 17.5 mmol) y HCl/MeOH (4 M, 50 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se concentró. Se añadió agua (10 ml) al residuo y se ajustó el pH hasta 8 con una solución acuosa de NaOH 2 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml $\times$ 3). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Combi Flash sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo con el acetato de etilo de un 0 a un 35%) para obtener el compuesto tieno[3,2-*b*]piridin-7-carboxilato de metilo (2.7 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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).

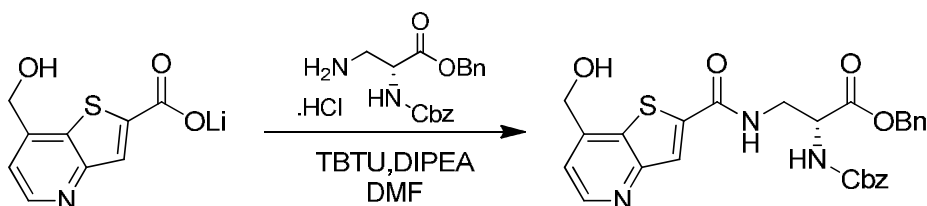
Paso 3: Tieno[3,2-*b*]piridin-7-ilmetanol

A una solución de tieno[3,2-*b*]piridin-7-carboxilato de metilo (2.7 g, 14 mmol) en MeOH (30 ml), se añadió NaBH₄ (793 mg, 21 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla se concentró. Se añadió agua (20 ml) al residuo y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener 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 añadió *n*-BuLi (2.5 M en hexano, 2.4 ml) gota a gota a -70 °C y se agitó a -70 °C durante 30 min. A continuación, se burbujeó dióxido de carbono gaseoso (15 psi) a través de la solución de reacción durante 30 min y la mezcla se dejó calentar hasta 25 °C durante un periodo de 2 h. La mezcla se filtró y la masa húmeda retenida sobre el filtro se lavó con THF (10 ml × 2). El sólido se recolectó y se secó para obtener el compuesto 7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de litio (700 mg).

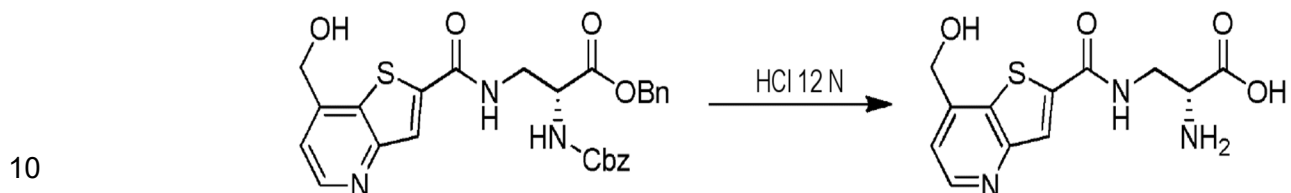
Paso 5: (*R*)-2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo

A una solución de 7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de litio (200 mg, crudo) en DMF (10 ml), se 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 (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de bencilo (339 mg, 0.93 mmol, sal de HCl). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml × 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por Combi Flash sobre gel de sílice (DCM: MeOH con el MeOH de un 0 a un 10%) para obtener 200 mg de producto crudo. El producto crudo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Método O)

para obtener el compuesto (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de 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-carboxamido)propanoico#



Una mezcla de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo (60 mg, 0.12 mmol) y HCl ac. 12 M (12 M, 4 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método Q) para obtener el compuesto ácido (*R*)-2-amino-3-(7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico (18 mg) como la sal de HCl.

^1H RMN (400 MHz, D $_2$ O) 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).

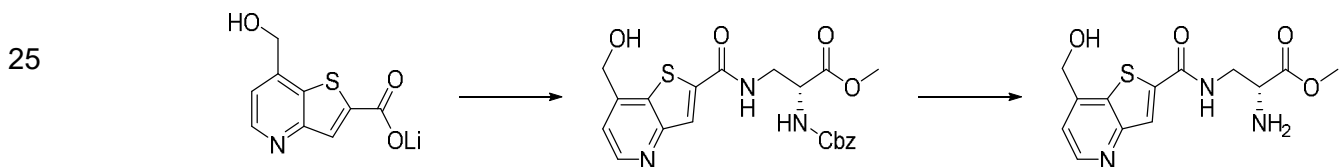
LCMS (MH $^+$): m/z = 296.1, t_R (min, Método BB) = 0.26.

$[\alpha]^{20}_D$ = 5.0 (c = 1.2 mg/mL, CH $_3$ OH).

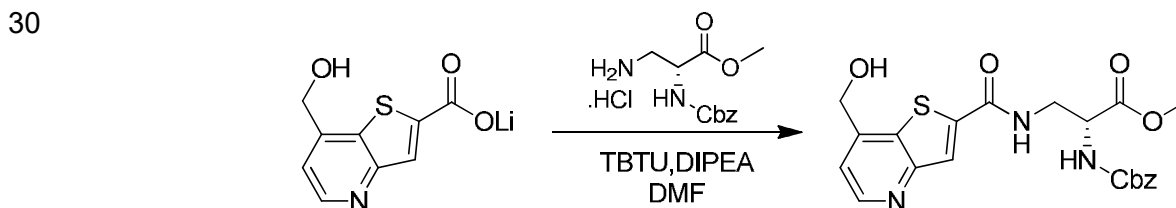
20 **Compuesto 2v**

(*R*)-2-Amino-3-(7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación de (*R*)-2-amino-3-(7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo.



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

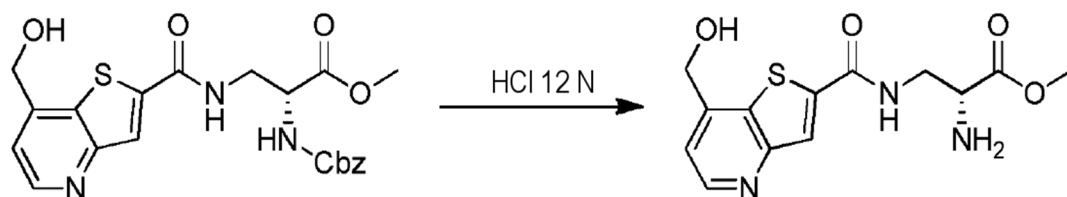


35 A una solución de 7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de litio (600 mg, crudo) en DMF (15 ml), se añadió TBTU (1.07 g, 3.35 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1.08 g, 8.37 mmol) y (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de metilo (806 mg, 2.79 mmol, sal de HCl). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml $\times$ 3). Las

fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml × 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla se purificó por Combi Flash sobre gel de sílice (DCM: MeOH con el MeOH de un 0 a un 10%) para obtener 600 mg de producto crudo. El producto crudo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Método M) para obtener el compuesto (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (200 mg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (t a, J = 6.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.20 (m, 5H), 5.86 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.11 - 4.96 (m, 2H), 4.83 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 3.72 - 3.54 (m, 5H).

Paso 2: (*R*)-2-Amino-3-(7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo



Una mezcla de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (90 mg, 0.20 mmol) en HCl 12 N (10 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío y se liofilizó. A continuación, se añadió HCl/MeOH (4 M, 15 ml) al residuo y se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método M) para obtener el compuesto (*R*)-2-amino-3-(7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (25 mg) como la sal de HCl.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.50 (t a, J = 6.0 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.71 (s a, 3H), 8.42 (s, 1H), 7.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.30 - 4.21 (m, 1H).

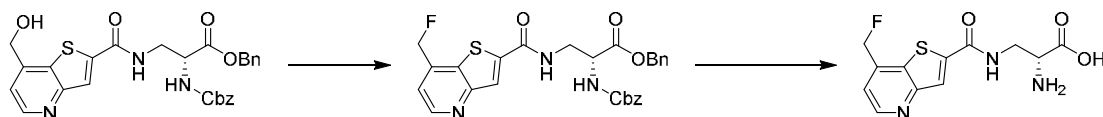
LCMS (MH⁺): m/z = 310.1, *t_R* (min, Método BB) = 0.03 min.

[α]_D²⁰ = -1.8 (c = 4.5 mg/mL, CH₃OH).

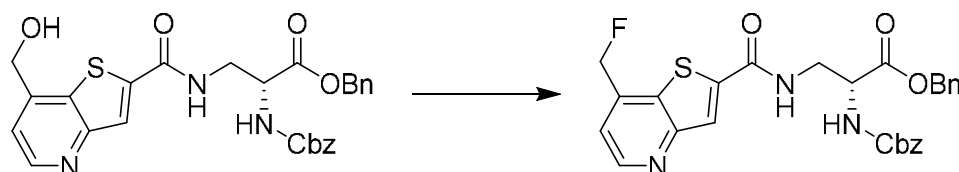
Compuesto 1J

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

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación del ácido (*R*)-2-amino-3-(7-(fluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico.



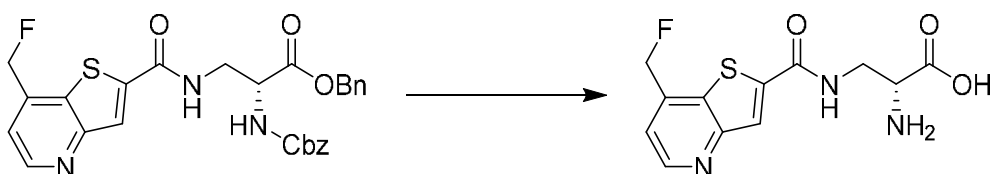
Paso 1: (*R*)-2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(fluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo



A una solución de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo (100 mg, 0.19 mmol) en DCM (5 ml), se añadió DAST (62 mg, 0.38 mmol). La mezcla se agitó a 20°C durante 1 hora. La reacción se desactivó con agua (1 ml) y se concentró. Se añadió agua (10 ml) al residuo, se ajustó el pH hasta 8 con una solución de NaOH 2 N y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por Combi Flash sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo con el acetato de etilo de un 0 a un 100%) para obtener el compuesto (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(fluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de 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-carboxamido)propanoico



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

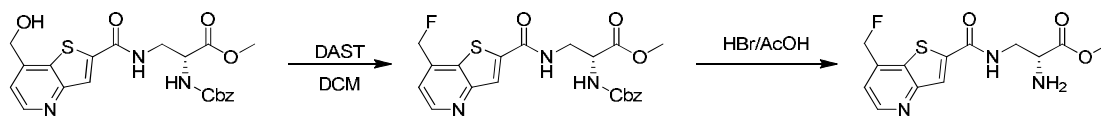
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.44 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.54 (d a, *J* = 3.6 Hz, 3H), 8.44 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 46.0 Hz, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 2H).

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

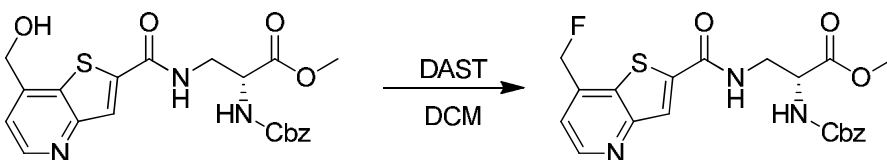
Compuesto 2w

(*R*)-2-Amino-3-(7-(fluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación de (*R*)-2-amino-3-(7-(fluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo.



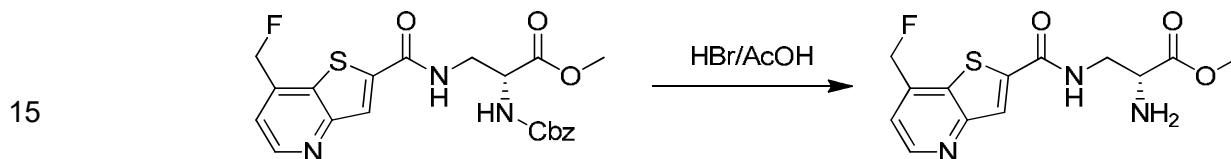
Paso 1: (*R*)-2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(fluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo



A una solución de (*R*)-2-amino-3-(7-(hidroximetil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (100 mg, 0.23 mmol) en DCM (8 ml), se añadió DAST (73 mg, 0.45 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La reacción se desactivó con agua (1 ml) y se concentró. Se añadió agua (10 ml) al residuo y se ajustó el pH hasta 8 con una solución de NaOH 2 N y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por Combi Flash sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo con el acetato de etilo de un 0 a un 100%) para obtener el compuesto (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(fluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (25 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.62 (br, 1H), 7.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 5H), 6.20 (br, 1H), 5.70 (d, *J* = 46.4 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 3.99 - 3.85 (m, 2H), 3.82 (s, 3H).

Paso 2: (*R*)-2-Amino-3-(7-(fluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo



Una mezcla de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(7-(fluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (20 mg, 0.045 mmol) en HBr al 30% en AcOH (3 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método P) para obtener el compuesto (*R*)-2-amino-3-(7-(fluorometil)tieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (9 mg, 52% de rendimiento) como la sal de HCl.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.41 (br, 1H), 8.80 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.66 (s, 3H), 8.40 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 46.4 Hz, 2H), 4.30 - 4.31 (m, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.74 (s, 3H).

LCMS (MH⁺): *m/z* = 312, *t_R* (min, Método BB) = 0.31.

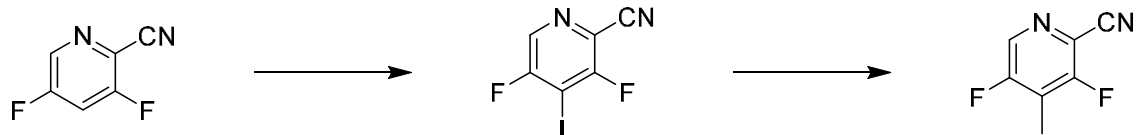
[α]²⁰_D = 2.0 (*c* = 1.0 mg/mL, CH₃OH).

Compuesto 1k

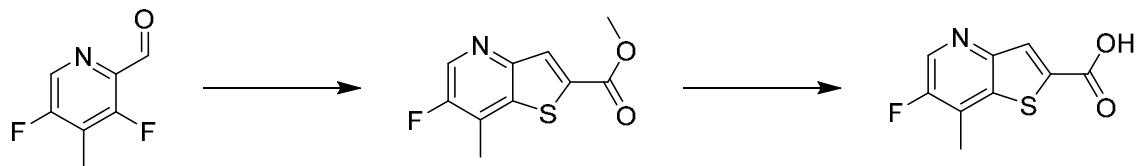
Ácido (*R*)-2-amino-3-(6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación del ácido (*R*)-2-amino-3-(6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico.

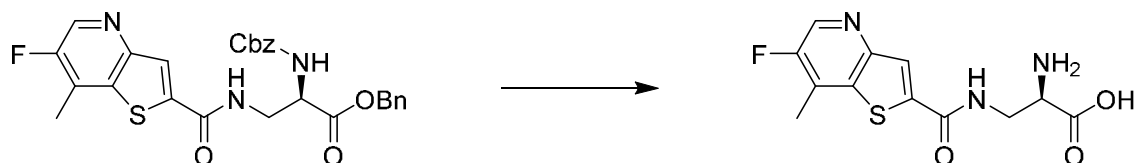
86



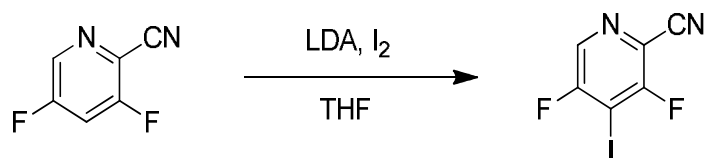
5



10

**Paso 1:** 3,5-Difluoro-4-yodopicolinonitrilo

15

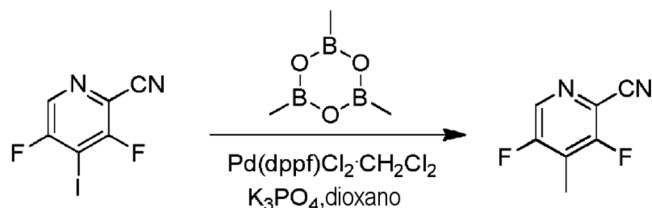


A una solución de diisopropilamina (4.30 g, 42 mmol) en THF (50 ml), se añadió *n*-BuLi (17 ml, 2.5 M en hexano) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 0.5 h. Se añadió una solución de 3,5-difluoropicolinonitrilo (5 g, 36 mmol) en THF (50 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 0.5 h. Se añadió I_2 (9.51 g, 37.5 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 agua (50 ml) para desactivar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml $\times$ 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por Combi flash (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo con el acetato de etilo de 0~30%) para obtener 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

30

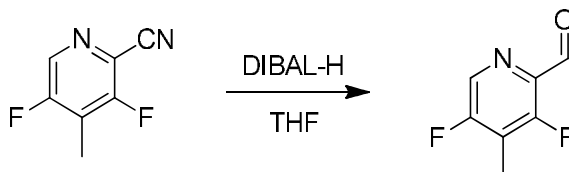


35

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), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (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 a continuación la mezcla se agitó a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 10 h en atmósfera de N_2 . Se añadió agua (10 ml) a la reacción y se extrajo con acetato de etilo (15

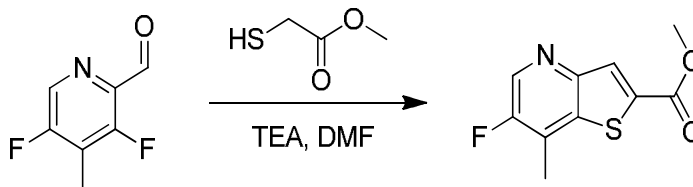
ml×3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por Combi flash (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo con el acetato de etilo de 0~20%) para obtener 900 mg de producto crudo. El producto crudo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Método N) para obtener 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 añadió hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) (2.30 ml, 1 M en tolueno, 2.30 mmol) a -20 °C y la mezcla se agitó a -20 °C durante 1 hora. Se añadió agua (10 ml) para desactivar la reacción y se añadió HCl 1 N para ajustar el pH hasta 5-6. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (15 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener 3,5-difluoro-4-metilpicolinaldehído (270 mg).

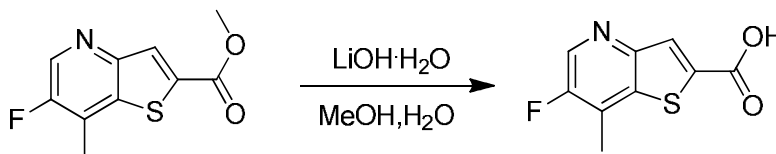
Paso 4: 6-Fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo



A una solución de 3,5-difluoro-4-metilpicolinaldehído (270 mg, crudo) en DMF (5 ml), se 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 h. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 ml×3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por Combi flash (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo con el acetato de etilo de 0~50%) para obtener el compuesto crudo (200 mg). El compuesto crudo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Método S) para obtener 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 5: Ácido 6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico

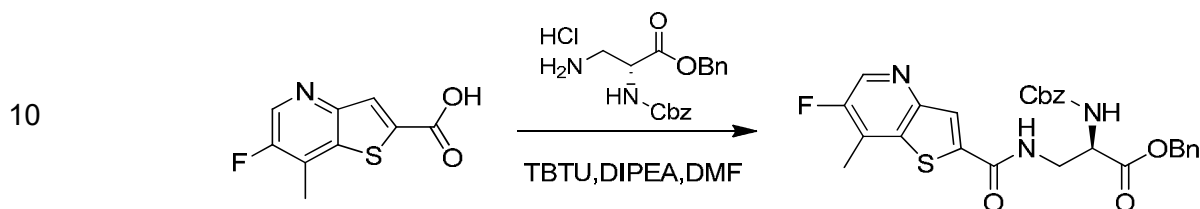


A una solución de 6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (40 mg, 177.59 μmol) en MeOH (4 ml), se añadió una solución de LiOH·H₂O (22 mg, 524.26 μmol) en agua (1 ml) y la mezcla

resultante se agitó a 30 °C durante 2 h. Se eliminó el disolvente. Se añadió agua (2 ml), se acidificó con una solución sat. de KHSO₄ hasta un pH de 3~4 y se extrajo con acetato de etilo (10 ml × 5). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el ácido 6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (25 mg).

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

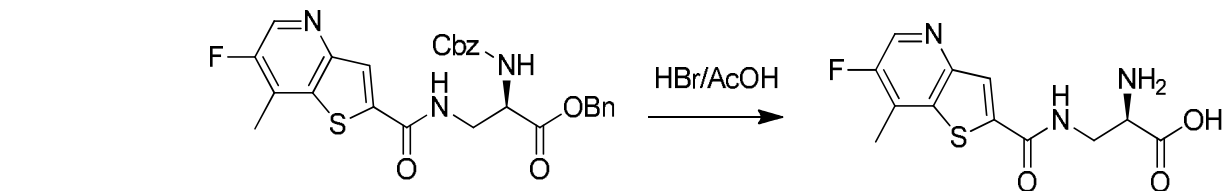
Paso 6: (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo



Una mezcla del ácido 6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (25 mg, 118 μmol), (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de bencilo (52 mg, 142 μmol, sal de HCl), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (57 mg, 177 μmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (31 mg, 241 μmol) en DMF (2 ml) se agitó a 30 °C durante 4 h. Se añadió agua (2 ml) para desactivar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO₂, acetato de etilo: éter de petróleo = 1:1) para obtener (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de 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 7: Ácido (*R*)-2-amino-3-(6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico como la sal de HBr



Una mezcla de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo (25 mg, 48 μmol) y HBr al 33% en AcOH (2 ml) se agitó a 50 °C durante 16 h. Se eliminó el disolvente. El residuo se lavó con TBME (5 ml × 3), el sólido se filtró y el disolvente residual se eliminó por liofilización para obtener el ácido (*R*)-2-amino-3-(6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico (16 mg) como la sal de 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.

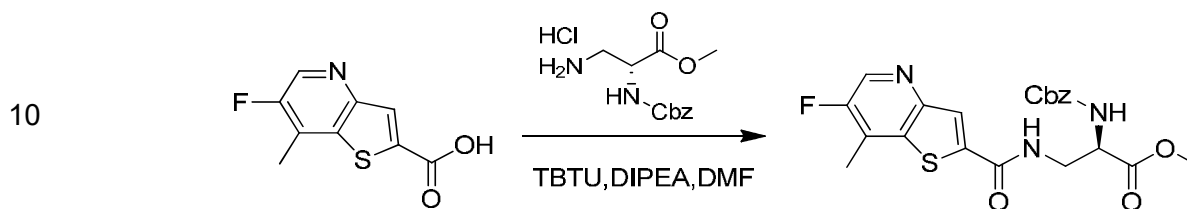
$[\alpha]^{20}_D = -16.00$ ($c = 2$ mg/mL, MeOH).

Compuesto 2x

(*R*)-2-Amino-3-(6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación de (*R*)-2-amino-3-(6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo.

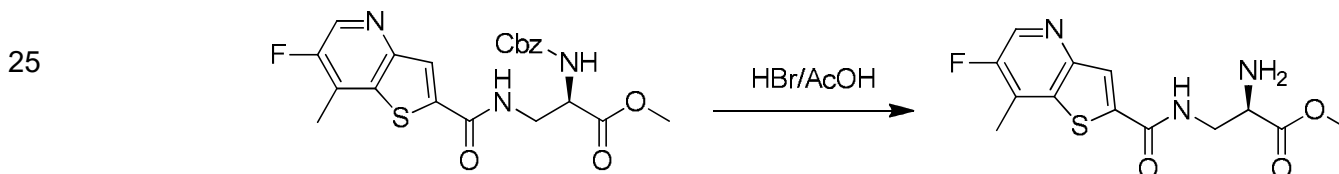
Paso 1: (*R*)-2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-3-(6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo



Una mezcla del ácido 6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (70 mg, 331.42 μ mol), (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de metilo (115 mg, 0.4 mmol, sal de HCl), TBTU (160 mg, 0.5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (89 mg, 0.69 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 30 °C durante 16 h. Se añadió agua (5 ml) para desactivar la reacción y se extrajo con acetato de etilo (10 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml $\times$ 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO_2 , acetato de etilo: éter de petróleo = 1:1) para obtener (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (70 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.41-7.19 (m, 6H), 6.01-5.85 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.59-4.41 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

Paso 2: (*R*)-2-Amino-3-(6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo



Una mezcla de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (70 mg, 0.16 μ mol) en HBr al 33% en AcOH (2 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. Se eliminó el disolvente. El compuesto crudo se lavó con TBME (5 ml $\times$ 3), se filtró y el disolvente residual se eliminó por liofilización para obtener (*R*)-2-amino-3-(6-fluoro-7-metiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (50 mg) como la sal de HBr.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.21 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.63-8.37 (s a, 3H), 8.28 (s, 1H), 4.31-4.20 (m, 1H), 3.85-3.71 (m, 5H).

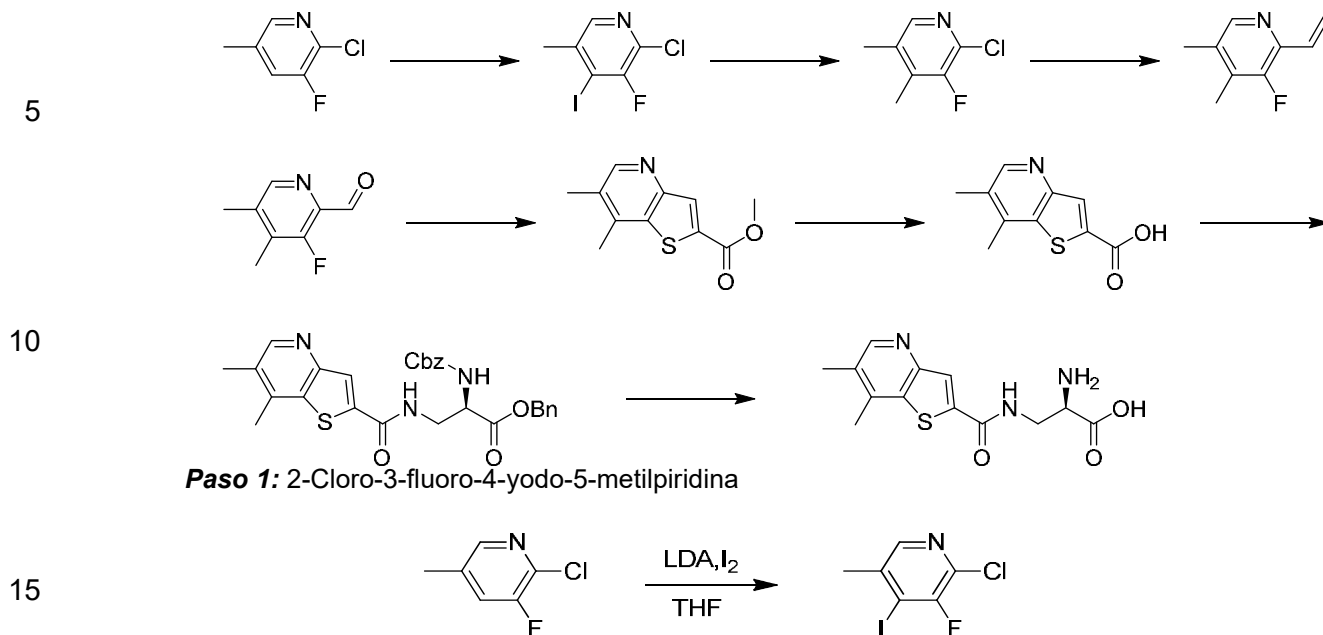
LCMS (MH $^+$): $m/z = 312.1$, t_R (min, Método BB) = 0.38.

$[\alpha]^{20}_D = -2.00$ ($c = 3$ mg/mL, MeOH).

Compuesto 1l

Ácido (*R*)-2-amino-3-(6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico

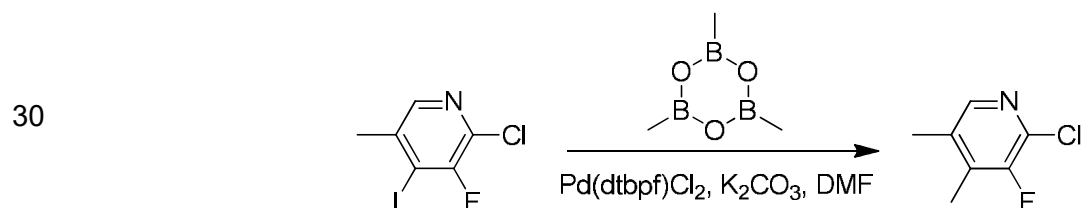
A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación del ácido (*R*)-2-amino-3-(6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico.



A una solución de diisopropilamina (5.8 ml, 41 mmol) en THF (50 ml), se añadió *n*-BuLi (17.5 ml, 2.5 M en hexano) a -78 °C y la reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. 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 °C y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se añadió I₂ (9.50 g, 37.4 mmol) en porciones a -78 °C y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se añadió NH₄Cl sat. (20 ml) para desactivar la reacción, seguido de agua (50 ml) a 0 °C y una extracción con acetato de etilo (100 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml×2), una solución sat. de Na₂S₂O₃ (100 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener 2-cloro-3-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina (8.2 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 2.47 (s, 3H).

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

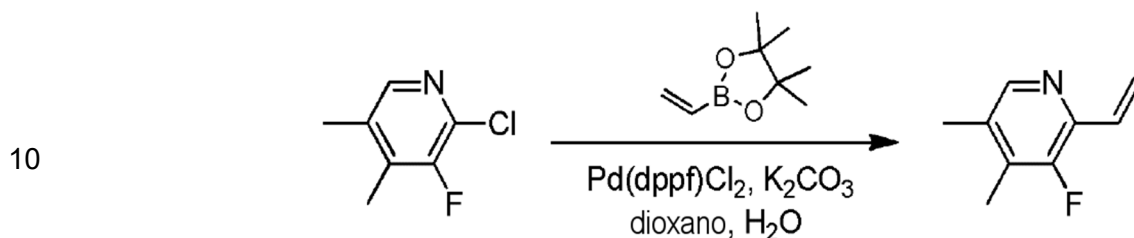


Una mezcla de 2-cloro-3-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina (4.20 g, 15.5 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (4.27 g, 34.0 mmol), K₂CO₃ (4.28 g, 30.9 mmol) y Pd(dtbpf)Cl₂ (1.01 g, 1.55 mmol) en dioxano (10 ml) se desgasificó purgando con N₂ y a continuación la mezcla se agitó a 80 °C en atmósfera de N₂ durante 16 h. A continuación, se añadió 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (4.27 g, 34.0 mmol) adicional y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h más. Se añadió agua (20 ml)

para desactivar la reacción y a continuación se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por Combi flash (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo con el acetato de etilo de 0~10%) para obtener 2-cloro-3-fluoro-4,5-dimetilpiridina (1.2 g).

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 2.22 - 2.27 (m, 6H).

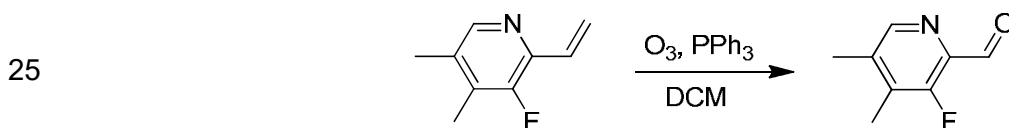
Paso 3: 3-Fluoro-4,5-dimetil-2-vinilpiridina



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)Cl_2 (780 mg, 1.07 mmol) y K_2CO_3 (2.94 g, 21.3 mmol) en una mezcla de dioxano (80 ml) y agua (8 ml) se desgasificó purgando con N_2 y a continuación la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h en atmósfera de N_2 . Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml × 2), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por Combi flash (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo con el acetato de etilo de 0~30%) para obtener 3-fluoro-4,5-dimetil-2-vinilpiridina (1.0 g).

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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).

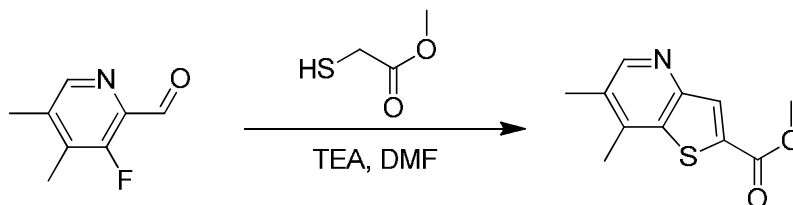
Paso 4: 3-Fluoro-4,5-dimetilpicolinaldehído



Se burbujeó ozono (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. A continuación, se añadió PPh_3 (2.08 g, 7.94 mmol) a -70 °C, la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por Combi Flash sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo con el acetato de etilo de un 0 a un 50%) para obtener 3-fluoro-4,5-dimetilpicolinaldehído (600 mg).

30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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



5

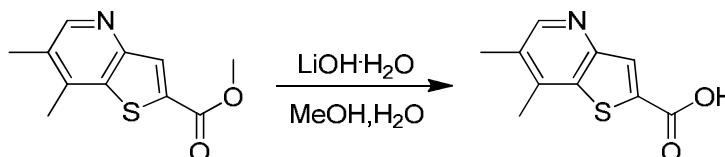
A una solución de 3-fluoro-4,5-dimetilpicolinaldehído (550 mg, 3.59 mmol) en DMF (10 ml), se añadió TEA (1 ml, 7.18 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min, a continuación se añadió 2-sulfanilacetato de metilo (460 mg, 4.33 mmol) lentamente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. Se añadió agua (10 ml) para desactivar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml × 3). Las

10

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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

15

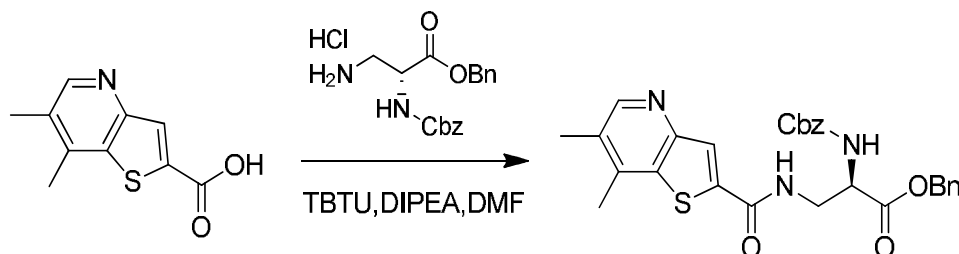


A una solución de 6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (400 mg, crudo) en MeOH (8 ml), se añadió una solución de LiOH·H₂O (160 mg, 3.81 mmol) en agua (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y se añadió agua (5 ml), a continuación se extrajo con acetato de etilo (5 ml × 2). La fase acuosa se acidificó con una solución sat. de KHSO₄ hasta un pH de 3. El sólido se filtró y se secó para obtener el ácido 6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (140 mg). ¹H RMN (400 MHz, 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).

20

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

25



30

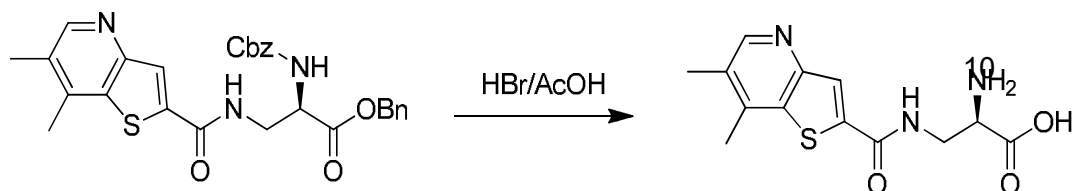
Una mezcla del ácido 6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (70 mg, 338 μmol), (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de bencilo (148 mg, 406 μmol, sal de HCl), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (163 mg, 508 μmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (88.0 mg, 677 μmol) en DMF (5 ml) se agitó a 25 °C durante 16 h. Se añadió agua (5 ml) para desactivar la reacción y la

35

mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml $\times$ 2), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO₂, acetato de etilo: éter de petróleo = 2:1) para obtener (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo (100 mg).

5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

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



Una mezcla de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de bencilo (100 mg, 193 μ mol) y HBr al 33% en AcOH (5 ml) se agitó a 50 °C durante 16 h. 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 eliminó por liofilización para obtener el ácido (*R*)-2-amino-3-(6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoico (77 mg) como la sal de HBr.

20 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).

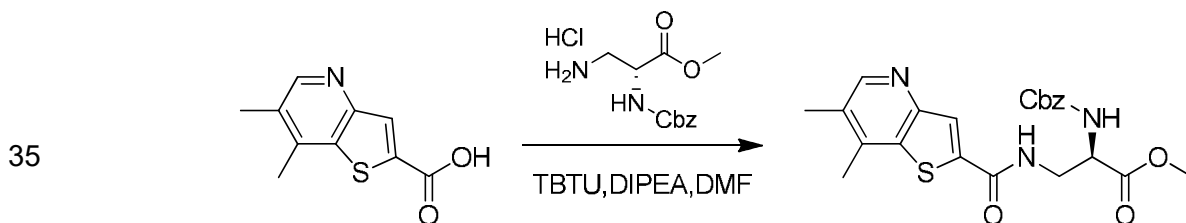
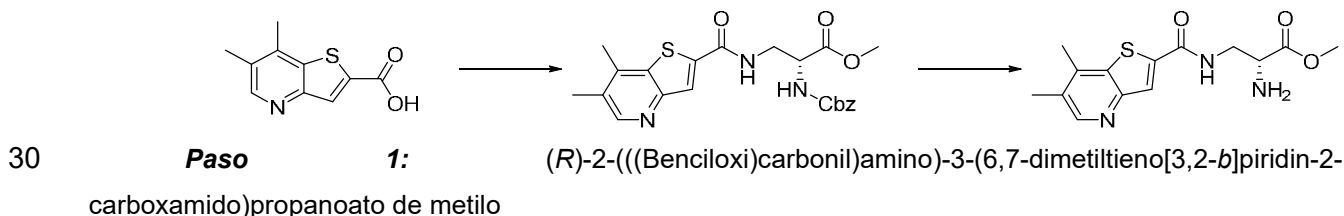
LCMS (MH⁺): *m/z* = 294.2, *t_R* (min, Método BB) = 0.24.

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

Compuesto 2y

(*R*)-2-Amino-3-(6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo

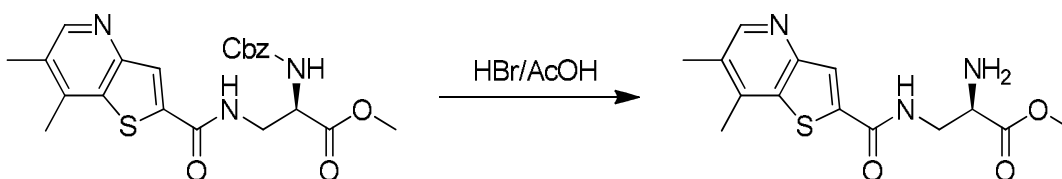
25 A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación de (*R*)-2-amino-3-(6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo.



Una mezcla del ácido 6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (70 mg, 337 μ mol), (*R*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de metilo (117 mg, 0.40 mmol, sal de HCl), TBTU (163 mg, 0.51 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (88 mg, 0.68 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 25 °C durante 16 h. Se añadió agua (5 ml) para desactivar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml $\times$ 2), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO₂, acetato de etilo: éter de petróleo = 2:1) para obtener (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (100 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.40-7.27 (m, 6H), 6.00 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.02 - 3.81 (m, 5H), 2.51 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

Paso 2: (*R*)-2-Amino-3-(6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo



Una mezcla de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (100 mg, 0.23 mmol) en HBr al 33% en AcOH (5 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. Se eliminó el disolvente. El sólido se suspendió en AcOH (5 ml), se filtró, se lavó con AcOH (1 ml $\times$ 2) y se liofilizó para obtener (*R*)-2-amino-3-(6,7-dimetiltieno[3,2-*b*]piridin-2-carboxamido)propanoato de metilo (65 mg) como la sal de HBr.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.33 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.59-8.40 (s a, 3H), 8.29 (s, 1H), 4.42-4.17 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 5H), 2.60 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

LCMS (MH⁺): m/z = 308.1, *t_R* (min, Método BB) = 0.30 min.

$[\alpha]^{20}_D = -2.00$ (c = 5 mg/mL, MeOH).

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

Ejemplo 1a: Datos de afinidad y datos de permeabilidad de los compuestos originales de los profármacos de fórmula I

Ensayo de proximidad de centelleo (SPA, por sus siglas en inglés):

Para determinar la afinidad de los compuestos de la presente invención, se utiliza un SPA. El ensayo se ejecuta en un formato de placa 384 (OptiPlate-384) donde cada pocillo contiene una mezcla de 5 μ l de compuesto de prueba, 5 μ l de NR1s1s2 (dominios de unión al ligando del receptor de NMDA, PM 35.6 kDa, 0.075 μ g/pocillo final), 5 μ l de [3H]-MDL-105 519 (antagonista del receptor de glutamato del N-metil-D-aspartato (NMDA) radiomarcado, de alta afinidad en el sitio de la glicina obtenido de Sigma Aldrich, concentración final de 5 nM, K_d = 1.3 nM), 5 μ l de microesferas de formación de imágenes recubiertas con estreptavidina (Perkin Elmer, N.º de cat.: RPNQ0273, 8 μ g/pocillo). El tampón de ensayo contiene HEPES-NaOH 100 mM, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 10% a pH 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 altamente potente) y la unión total mediante DMSO al 1%. Después de 30 minutos de incubación en la oscuridad (agitador,

Multi-microplate Genie), las microesferas de SPA se dejan sedimentar durante 3 h, después de lo cual se lee la señal en un instrumento Viewlux (Perkin Elmer). Se utilizan los datos normalizados para calcular los valores de CI50 y Ki.

Ensayo de permeabilidad de MDR1-MDCKII Papp(AB)

5 Se sembraron células MDR1-MDCKII (obtenidas de Piet Borst en el Instituto Contra el Cáncer de los Países Bajos) en membranas de polietileno (PET) en sistemas de inserción de BD de 96 pocillos con una densidad de 2.5×10^5 células/ml hasta 4-7 días para conseguir la formación de una monocapa de células confluentes.

Procedimiento experimental:

10 Los compuestos de prueba se diluyeron con el tampón de transporte (HBSS con HEPES 10 mM, con BSA al 1% añadido, pH 7.4) a partir de la solución madre de DMSO hasta una concentración de 0.5 μ M (DMSO: 0.4%) y se aplicaron al lado apical o basolateral de la monocapa celular. La permeación de los compuestos de prueba en la dirección de A a B o la dirección de B a A se determinó por triplicado durante una incubación de 60 minutos a 37°C y con un 5% de CO₂ con una humedad relativa de un 95%. Además, 15 también se determinó la relación de flujo de salida de cada compuesto. Los compuestos de prueba y de referencia se cuantificaron mediante análisis de LC/MS/MS basándose en la relación de las áreas de los picos de analito/PI.

Compuestos de referencia: Se usó fenoterol (conc: 2 μ M) como marcador de baja permeabilidad y se usó propranolol (conc: 2 μ M) como marcador de alta permeabilidad en la permeabilidad de A a B, además 20 se incluyó la permeabilidad bidireccional de un sustrato de P-glicoproteína (digoxina).

Análisis de los datos:

Se calculó el coeficiente de permeabilidad aparente Papp (cm/s) utilizando la ecuación:

$$\text{Papp} = (dCr/dt) \times V_r / (A \times C_0) \quad (1)$$

25 Donde dCr/dt es la concentración acumulada de compuesto en la cámara receptora en función del tiempo (μ M/s); Vr es el volumen de la solución en la cámara receptora (0.05 ml en el lado apical; 0.25 ml en el lado basolateral); A es el área superficial para el transporte, es decir 0.0804 cm² para el área de la monocapa; C0 es la concentración inicial en la cámara dadora (μ M).

El flujo de salida se calculó utilizando la ecuación:

$$\text{Relación de flujo de salida} = \text{Papp(BA)}/\text{Papp(AB)} \quad (2)$$

30 Se calculó el balance (recuperación) de masa. El balance de masa se define como: la suma del compuesto recuperado de la cámara receptora y el compuesto remanente en la cámara dadora al final del experimento, dividida por la cantidad inicial de dador. El balance de masa debería ser lo más alto posible. Criterio: Una recuperación < 50% es insuficiente.

35 Para evaluar la integridad de la monocapa celular, se midió la permeabilidad de Amarillo Lucifer en una dirección (de A a B). El porcentaje de Amarillo Lucifer se calculó en los pocillos de control como una estimación de la integridad general de la membrana celular. Los pocillos se consideran totalmente aceptables si el % de Amarillo Lucifer es inferior a un 2%.

Tabla 3a: Datos de permeabilidad y datos de Ki de los compuestos originales de la invención

5

10

15

20

Compuesto	Ki SPA (nM)	Permeabilidad Papp(AB) (los valores dados son $\times 10^{-6}$ cm/s)
1a	170	BLOQ
1b	140	BLOQ
1c	96	BLOQ
1d	860	BLOQ
1e	690	BLOQ
1f	360	1.03
1g	220	BLOQ
1h	63	NE
1i	3900	NE
1j	180	NE
1k	260	NE
1l	490	0.47

BLOQ = por debajo del nivel de cuantificación

NE = no evaluado

25

La Tabla 3a muestra que los compuestos de fórmula V tienen afinidad por el sitio de la glicina del receptor de NMDA.

Ejemplo 1b: Datos de permeabilidad de los compuestos profármacos de la invención

30

Los experimentos para los profármacos fueron los mismos que para los compuestos originales ilustrados en la Tabla 3a. Los resultados se enumeran en la Tabla 3b. Los resultados muestran que los profármacos de los compuestos originales tienen una permeabilidad mejorada en comparación con los compuestos originales respectivos.

Tabla 3b: Permeabilidad de los compuestos profármacos de la invención.

	Ejemplo	Permeabilidad Papp(AB) (los valores dados son $\times 10^{-6}$ cm/s)
5	2a	8.36
	2b	9.25
	2c	14.75
	2d	15.19
10	2e	10.32
	2f	18.44
	2g	7.11
	2h	6.11
15	2i	8.19
	2j	11.94
	2k	4.77
	2l	6.50
20	2m	8.68
	2n	5.86
	2o	NE
	2p	0.81
25	2q	1.97
	2r	5.54
	2s	12.34
	2t	4.81
30	2u	NE
	2v	1.16
	2w	4.19
	2x	15.50
35	2y	7.08

Ejemplo 2: Datos de exposición *in vivo*

Procedimiento *in vivo*:

Se evaluó la disposición en el cerebro del compuesto de prueba en ratas Sprague Dawley macho (intervalo de peso corporal convencional). Brevemente, se administraron los compuestos de prueba por separado (dosis nominal: 2 mg/kg, 2 ml/kg) o en casetes (dosis nominal: 1 mg/kg/compuesto, 2 ml/kg) por inyección intravenosa en bolo (formulados en hidroxipropil- β -ciclodextrina al 10% o Captisol al 10-20%, pH = 3).

Toma de muestras:

Se tomaron muestras de sangre en serie a partir de una vena lateral de la cola en puntos de evaluación designados (n = 3 por punto de evaluación), a continuación las ratas se sometieron a una anestesia profunda inducida por isoflurano antes de la extracción de los cerebros (n = 3 por punto de evaluación). Las muestras de sangre se estabilizaron frente al metabolismo adicional *ex vivo* mediante la adición de un inhibidor de esterasas (fluorofosfato de diisopropilo 100 μ M). De forma análoga, se incluyó el inhibidor de esterasas (100-125 μ M) en el tampón de homogeneización cerebral.

La sangre se recogió en tubos recubiertos con K3-EDTA y las muestras se voltearon suavemente para garantizar la obtención de 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. Una vez sacrificado el animal, se diseccionaron las muestras de cerebro, se "sumergieron" ligeramente en papel de filtro para eliminar 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 el análisis.

Preparación de las muestras:

Se prepararon siete patrones de calibración y tres muestras de CC en plasma y homogeneizado de cerebro, respectivamente, en el intervalo de concentraciones de 10-10 000 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 milliQ 1:4 (p/v) usando un aparato de ultrasonidos enfocado Covaris. Las muestras de estudio con una concentración esperada por encima del límite superior de cuantificación se diluyeron con la matriz de blanco.

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

LC-MS/MS:

Las muestras se analizaron usando un espectrómetro de masas AB Sciex API4000 de triple cuadrupolo (TQ) operado en modo de MS/MS e ionización por electronebulización positiva y negativa (monitorización de reacción múltiple, MRM). El espectrómetro de masas estaba acoplado a un instrumento UPLC Waters Acquity dotado de una columna analítica Waters Acquity UPLC HSS C18 SB (1.7 μ m, 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 un 95% de fase móvil B. El 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 de 1/x².

Las concentraciones de fármaco y profármaco en plasma y cerebro se cuantificaron frente a los patrones de calibración de matriz coincidente. En la siguiente tabla se muestran los datos de deposición en sangre y cerebro.

Tabla 4: datos de la exposición *in vivo* del compuesto original correspondiente después de la administración de un profármaco de la invención en ratas macho Sprague Dawley

Compuesto administrado	Compuesto cuantificado	Dosis mg/kg	Concentración total en plasma (ng/ml) 30 min después de la dosis	Concentración total en el cerebro (ng/ml) 30 min después de la dosis
2a	1a	2	303	4.9
2b	1b	1	421	29.8
1c	1c	2	270	8.4
2c	1c	2	176	176
2d	1c	2	568	67
2f	1c	2	500	BLOQ
2m	1c	2	156	7.3
2u	1h	2	186	BLOQ

BLOQ = por debajo del nivel de cuantificación

Ejemplo 3- Umbral máximo de electrochoque

Se aclimataron ratas sin tratamiento previo a la sala de procedimientos en sus jaulas de alojamiento, con comida y agua disponibles *ad libitum*. Todas las ratas se pesaron al comienzo del estudio y se asignaron aleatoriamente a los grupos de tratamiento. A los grupos de tratamiento individuales se les administró hidroxipropil-β-ciclodextrina (vehículo) al 10% o compuesto 2c (3, 10 o 30 mg/g). La administración de la dosis a los animales se realizó por inyección subcutánea 30 minutos antes de la prueba de acuerdo con los grupos de tratamiento. Las ratas se evaluaron individualmente para determinar la producción de una convulsión tónica del extensor de la extremidad posterior utilizando un estimulador Elektronik de Hugo Sachs, que suministró una corriente constante ajustable (1–300 mA) de 0.3 segundos de duración a través de electrodos corneales. La intensidad del estímulo se modificó, desde una línea de base típica de 25 mA, mediante un método de valoración de choque "hacia arriba y abajo". De este modo, la primera rata dentro de un grupo de tratamiento recibió un choque con la corriente esperada o estimada de umbral de convulsión (CC₅₀), es decir, la corriente que produce una convulsión tónica en el extensor de la extremidad posterior en un 50% de los animales. Para los animales posteriores, la intensidad del estímulo

se redujo o aumentó en intervalos de $\log 0.06:10^{(1+x*0.06)}$ mA si la rata precedente mostró o no mostró extensión tónica de la extremidad posterior, respectivamente. Este procedimiento continuó para todas las ratas dentro de un grupo de tratamiento. Los datos generados a partir de los grupos de tratamiento de $n = 12-16$ se usaron para calcular los valores de CC_{50} de acuerdo con el método de Kimball *et al.* (Kimball A, Burnett W, Doherty D. *Chemical protección against ionizing radiation. I. Sampling métodos for screening compounds in radiation protection studies with mice. Radiat Res.* 1957;7(1):1–12). Se evaluaron las diferencias significativas entre los animales tratados con fármaco y vehículo de acuerdo con Litchfield y Wilcoxon (Litchfield J, Wilcoxon F. *A simplified método for evaluating dose-effect experiments. J Pharmacol Exp Ther.* 1949; 96(1): 99-113).

Como se muestra en la FIG 1, la administración del compuesto 2c con dosis de 3, 10 y 30 mg/kg por vía subcutánea mostró efectos dependientes de la dosis sobre el umbral máximo de electrochoque.

Ejemplo 4- Prueba de natación forzada

Ratas Wistar Kyoto macho adultas de Envigo (previamente Harlan; Blackthorn, Reino Unido). Los animales se mantienen en condiciones controladas (21 ± 1 °C, $37 \pm 1\%$, ciclos de luz / oscuridad de 12 / 12 h, se encienden las luces a las 8 de la mañana) con comida y agua disponibles *ad libitum*. En todos los estudios, las ratas WKY se asignaron aleatoriamente a un máximo de 5 grupos de tratamiento ($n = 20$ por grupo). Las ratas WKY recibieron una sola administración de solución salina (vehículo), ketamina (5 mg/kg) o compuesto 2c (3, 10 o 30 mg/kg) de acuerdo con el grupo de tratamiento. La administración de la dosis a los animales se realizó mediante inyección subcutánea 24 h antes de la prueba g. Las ratas WKY se colocaron individualmente en un cilindro de vidrio (50 cm de altura, 20 cm de diámetro) que contenía 30 cm de agua a 25 ± 1 °C durante una fase de prueba de 5 minutos. La sesión de prueba grabó (usando una cámara de video colocada sobre el cilindro para el posterior análisis del comportamiento) el tiempo de inmovilidad (s). Se usó un análisis de varianza de una vía (ANOVA) para detectar la significancia estadística en los datos de FST. Se usó la prueba de la diferencia menos significativa de Fisher (LSD) para análisis post hoc. Los valores de probabilidad de $P < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. Los análisis estadísticos se realizaron usando SPSS.

Como se muestra en la FIG 2, la administración del compuesto 2c con dosis de 3, 10 y 30 mg/kg por vía subcutánea mostró efectos significativos en el tiempo de inmovilidad con la dosis de 30 mg/kg.

Ejemplo 5– Electroencefalografía en reposo (rsEEG) en ratas

Procedimiento quirúrgico

El día de la operación quirúrgica, se anestesiaron ratas (270-300 g) con una inyección subcutánea (SC) de 0.25 ml/100 g de hypnorm/Dormicum 1:1 y se montaron en un marco estereotáxico (David Kopf Instruments, Tujunga, CA, EE. UU.) con barras de oreja romas. Se inyectó Marcain (0.2 ml SC) bajo el cuero cabelludo y se puso gel (gel oftálmico Neutral Opthta) en los ojos para evitar que la membrana mucosa se resecase. Se hicieron agujeros en el cráneo para permitir la colocación de dos electrodos de profundidad (serie E363; PlasticsOne, Roanoke, VA, EE. UU.) en la corteza prefrontal pre/infralímbica izquierda y derecha (AP: 3.0 mm desde la sutura bregma, medial-lateral (ML): ± 0.7 mm desde la sutura sagital y DV: 3.0 mm desde la duramadre) y el tálamo (AP: -2.8 mm desde la sutura bregma, ML: +0.7 mm

desde la sutura sagital y DV: 4.4 mm desde la duramadre) y tres electrodos de tornillo en el vértice (AP: -2 mm desde la sutura bregma, ML: +2.0 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 operaciones quirúrgicas, se cortaron las uñas para evitar que las ratas se rascaran las heridas después de la operación quirúrgica.

- 5 Tras completar las operaciones quirúrgicas, las ratas se colocaron bajo lámparas calefactoras hasta que recuperaron la conciencia (máximo de 4 horas). Se colocaron gránulos de comida empapados de agua en la jaula de alojamiento, de manera que la rata pudiese empezar a alimentarse fácil y rápidamente. Se suministró muesli adicional para ayudar a la recuperación. Las ratas se trataron con Norodyl y Noromox durante 5 días en total y se observaron de cerca durante un periodo de recuperación de 10 a 14 días
- 10 después de la operación quirúrgica. Se registraron los pesos corporales de los animales diariamente. Ninguna de las ratas perdió más de un 10% de su peso corporal anterior a la operación quirúrgica. Las suturas se retiraron después de 7-10 días. Al final de los experimentos, se practicaron lesiones eléctricas en todos los electrodos de registro y se cortaron los cerebros para realizar una inspección visual por microscopía de la colocación de los electrodos. Las diferencias entre las impedancias de los electrodos de
- 15 profundidad y de tornillo se gestionaron 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.

Registros electrofisiológicos

- Las ratas se manipularon a diario y se aclimataron a la caja de registro la semana anterior a las
- 20 sesiones de registro. Las grabaciones se realizaron durante la fase oscura del ciclo de luz/oscuridad. A las 8 de la mañana, las ratas (400-500 g) se trasladaron individualmente a una cámara acrílica (30 cm de ancho, 45 cm de profundidad y 55 cm de altura) ubicada dentro de una caja insonorizada con blindaje eléctrico (90 cm de ancho, 55 cm de profundidad y 65 cm de altura) y se ataron a un cable de seis clavijas suspendido de un pivote giratorio, que permitía el movimiento libre dentro de la caja de registro. Las ratas
- 25 se aclimataron durante 2 h seguidas de 45 minutos de registro basal, después de lo cual se inyectó a las ratas por vía subcutánea hidroxipropil- β -ciclodextrina al 10% (vehículo), 10 mg/kg de ketamina en solución salina o 20 mg/kg de compuesto 2c en HP β CD al 10% y se dejaron en la caja durante dos h más. Las ratas solo asistieron a sesiones de grabación una vez a la semana con al menos seis días entre grabaciones para permitir el lavado de los compuestos. Las señales analógicas de LFP/ECOG se amplificaron y se
- 30 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 con una velocidad de muestreo de 1 kHz (CED Power 1401, Potencia 1 (625 kHz, 16 bits) y CED Expansion ADC16; CED, Cambridge, Inglaterra). Se aplicó un filtro de muesca analógico de 50 Hz (Precision Model 440, Brownlee) a las señales de LFP/ECOG del primer conjunto de datos, pero no se aplicó en los siguientes experimentos farmaco-EEG. Las grabaciones de video se
- 35 procesaron en EthoVision para producir la señal de movilidad, que posteriormente se recopiló en Spike2 junto con las señales de LFP/ECOG con un retraso utilizado posteriormente para sincronizar las señales.

Análisis de los datos

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. Las diferencias significativas entre los animales tratados con fármaco y vehículo se evaluaron de acuerdo con la diferencia significativa honesta de Turkey.

Como se muestra en la FIG 3a, 3b, 3c, 3d, la administración del compuesto 2c con dosis de 20 mg/kg por vía subcutánea mostró efectos significativos en la oscilación de alta frecuencia en la electroencefalografía en estado de reposo y mostró similitudes a la observada con la ketamina.

Ejemplo 6 – Estudios de microdiálisis en ratas

Se usaron ratas Sprague-Dawley macho, que pesaban inicialmente 275-300 g. Los animales se alojaron con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas en condiciones controladas de temperatura interior regular (21 ± 2 °C) y humedad ($55 \pm 5\%$) con alimentos y agua corriente disponibles *ad libitum*.

Las ratas se anestesiaron con hypnorm/dormicum (2 ml/kg) y se implantaron cánulas de guía intracerebral

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

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

El día del experimento, se insertó una sonda de microdiálisis (CMA/12, 0.5 mm de diámetro, 3 mm de longitud) a través de la cánula de guía. La sonda se conectó mediante un canal giratorio de doble canal 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 se continuó durante todo el experimento con un caudal constante de 1 µl/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 de un 0.25%) a 4 °C. Después de los experimentos, se sacrificaron los animales, se extirparon los cerebros y se verificó la colocación de la sonda.

La recuperación *in vitro* de las sondas se determinó usando soluciones madre de compuesto 2c y compuesto 1c con una concentración de 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 de Ringer filtrada se inició poco antes de la inserción de la sonda en las soluciones madre y se continuó durante todo el experimento con un caudal constante de 1 µl/min. Después de 60 min de estabilización, se tomaron 3 muestras consecutivas de 20 min por cada sonda.

Como se muestra en la FIG 4, se observaron niveles extracelulares considerables de compuesto 1c en el hipocampo ventral de la rata después de la administración sistémica del compuesto 2c con dosis de 30 mg/kg por vía subcutánea.