DERIVADOS DE TETRAHIDROTIENO PIRIDINA COMO INHIBIDORES DE DDR

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben Receptores de Dominio Discoidina (inhibidores de DDR), métodos para preparar tales compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso terapéutico.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles, por ejemplo, en el tratamiento de varios trastornos asociados a los mecanismos de DDR.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los receptores de dominio discoidina (DDR) son tirosina cinasa del receptor transmembrana tipo I (RTK). La familia de DDR comprende dos miembros distintos: DDR1 y DDR2.

Los DDR son receptores únicos entre los demás miembros de la superfamilia de RTK debido a que los DDR se activan por colágeno mientras que los demás miembros de la superfamilia de RTK se activan típicamente por factores de crecimiento similares a péptidos solubles (véase Vogel, W. (1997) Mol. Cell 1, 13–23; Shrivastava A. Mol Cell. 1997; 1:25–34.). Además, los DDR son RTK inusuales también porque forman dímeros estables independientes del ligando y carecen de uniones covalentes (véase Noordeen, N. A. (2006) J. Biol. Chem. 281, 22744–22751; Mihai C. J Mol Biol. 2009; 385:432-445).

La subfamilia DDR1 está compuesta por cinco isoformas ancladas a la membrana y la subfamilia DDR2 está representada por una sola proteína. Las cinco isoformas de DDR1 tienen todas en común los dominios extracelular y transmembranario, pero difieren en la región citoplasmática (véase Valiathan, R. R. (2012) Cancer Metastasis Rev. 31, 295–321; Alves, F. (2001) FASEB J. 15, 1321–1323).

Se descubierto que la familia de receptores DDR participan en una serie de enfermedades fibróticas, tal como fibrosis pulmonar y, en particular, la fibrosis pulmonar idiopática (IPF). El primer indicio de la función protectora de la deleción

de DDR1 en fibrosis pulmonar fue detectado en 2006 por el grupo de investigación del Dr. Vogel (véase Avivi-Green C, Am J Respir Crit Care Med 2006;174:420–427). Los autores demostraron que los ratones sin DDR1 estaban ampliamente protegidos contra las lesiones inducidas por bleomicina (BLM). Asimismo, la expansión de miofibroblastos y la apoptosis fueron mucho menores en estos animales en comparación con sus contrapartes de tipo natural. La ausencia de inflamación en ratones con genes inactivados se confirmó por recuento de células de lavado y ELISA de citocinas. Estos resultados indicaron que la expresión de DDR1 es un requisito previo a la aparición de la inflamación y fibrosis pulmonar.

La deficiencia y el descenso regulado de DDR2 reduce la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (véase Zhao H, Bian H, Bu X, Zhang S, Zhang P, Yu J, *et al* Mol Ther 2016; 24:1734–1744). Zhao *et al.,* demostró que DDR2 desempeña una función crucial en la inducción de la fibrosis y la angiogénesis en el pulmón, en particular en que DDR2 se sinergiza con el factor de crecimiento transformante (TGF)-β para inducir la diferenciación de miofibroblastos. Además, demostraron que el tratamiento de ratones lesionados con siRNA específico contra DDR2 mostró eficacia terapéutica contra la fibrosis pulmonar. En una segunda publicación, Jia *et al* demostraron que los ratones que carecen de DDR2 están protegidos contra la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (véase Jia S, Am J Respir Cell Mol Biol 2018;59:295–305). Además, los fibroblastos sin DDR2 son significativamente más propensos a la apoptosis que los fibroblastos de tipo natural, hecho que respalda un paradigma en el que la resistencia de los fibroblastos a la apoptosis es fundamental para la progresión de la fibrosis.

En la bibliografía se han descrito varios compuestos como antagonistas de DDR1 o DD2.

El documento WO2016064970 (Guangzhou) describe tetrahidroisoquinolina-7-carboxamidas como inhibidores selectivos de DDR1 útiles como agentes

terapéuticos para prevenir y tratar la inflamación, la fibrosis hepática, la fibrosis renal, la fibrosis pulmonar, la cicatriz cutánea, la aterosclerosis y el cáncer.

Cabe destacar que el antagonismo de los receptores DDR puede ser útil para el tratamiento de la fibrosis y de enfermedades, trastornos y afecciones que resultan de la fibrosis, y aún más, el antagonismo de los receptores DDR1 y DDR2 puede ser particularmente eficaz en el tratamiento de la enfermedad, desorden y afecciones que se mencionan más arriba.

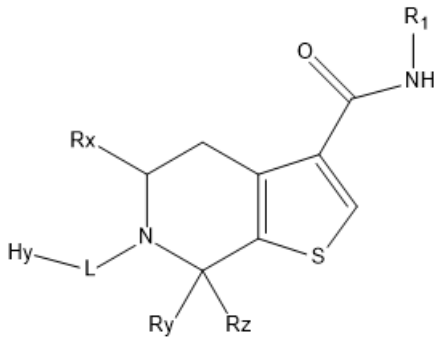
En los últimos años se han realizado varios esfuerzos para crear nuevos antagonistas del receptor DDR1 y DDR2 útiles para el tratamiento de varias enfermedades y algunos de esos compuestos han demostrado su eficacia también en humanos.

A pesar de la técnica anterior citada más arriba, aún existe la posibilidad de crear inhibidores selectivos de ambos receptores DDR1 y DDR2 útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas a una disfunción de receptores DDR en el ámbito respiratorio, en particular la fibrosis pulmonar idiopática (IPF), que se administren por vía inhalatoria y estén caracterizados por un buen perfil inhalatorio, que se corresponda con una buena actividad en el pulmón, una buena retención pulmonar y una baja estabilidad metabólica para minimizar la exposición sistémica y los problemas de seguridad correlacionados.

En este sentido, hemos encontrado sorprendentemente una nueva serie de compuestos de fórmula general (I), como se informa a continuación en el presente documento, que resuelve el problema de proporcionar inhibidores de los receptores DDR1 y DDR2 para administración por inhalación, que actúan como inhibidores selectivos de los receptores DDR1 y DDR2 respecto de otras proteínas cinasas humanas. Tales compuestos muestran potencia elevada, buen perfil inhalatorio, baja estabilidad metabólica, baja exposición sistémica, mayor seguridad y tolerabilidad.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a u compuesto de la fórmula (I)



(I)

donde

Rx, Ry y **Rz** son independientemente H o -alquilo (C_1-C_4);

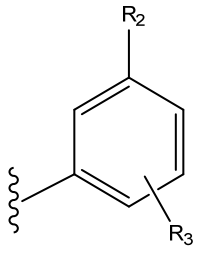
L se selecciona del grupo que consiste en un –C(O)– y –CH_2–;

Hy es un heteroarilo bicíclico sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -alquilo (C_1-C_4), átomos de halógeno, ciano, -O-alquilo (C_1-C_4), -O-alquileno(C_1-C_4)-OH, -O-alquileno(C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4), -O-alquileno(C_1-C_4)-heteroalquilo, -alquileno (C_1-C_4)-NR_4R_5, y haloalquilo-(C_1-C_6) y heterocicloalquilo sustituido opcionalmente por uno o más -alquilo (C_1-C_4), o **Hy** es un heteroarilo semisaturado bicíclico;

R_1 se selecciona del grupo que consiste en lo siguiente:

- **Het** es un heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en -alquilo(C_1-C_4), -haloalquilo(C_1-C_4), cicloalquilo opcionalmente sustituidos por uno o más -haloalquilo(C_1-C_6), -O-haloalquilo (C_1-C_4), -O-alquilo (C_1-C_4), -alquileno (C_1-C_4)-OH, -alquileno (C_1-C_4)-NR_4R_5, heterocicloalquilo, -alquileno(C_1-C_4)-arilo y arilo, donde dicho arilo es sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de -alquilo(C_1-C_4) y átomos de halógeno y

- **X**



(X)

donde

R_2 es H o se selecciona del grupo que consisten en –O haloalquilo (C_1-C_4), átomos de halógeno, –O-cicloalquilo y -haloalquilo (C_1-C_4);

R_3 es H o se selecciona del grupo que consiste en átomos de halógeno, ciano, heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos por uno o más -alquilo (C_1-C_4), -alquileno (C_1-C_4)-heterocicloalquilo, -alquileno (C_1-C_4)-heterocicloalquilo-$(CH_2)_n$-NR_4R_5, -alquileno (C_1-C_4)-NR_4R_5, -alquileno (C_1-C_4)-NR_4R_6, –O alquilo (C_1-C_4), –O haloalquilo (C_1-C_4), –O-alquileno (C_1-C_4)-OH, heteroarilo sustituido opcionalmente con -alquilo (C_1-C_4), -O-alquileno (C_1-C_4)-NR_4R_5, -O-alquileno (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4), -O-alquileno(C_1-C_4)-heterocicloalquilo y -O-heterocicloalquilo, donde cada uno de dichos heterocicloalquilos es sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de -alquilo (C_1-C_4), oxo, átomos de halógenos, -C(O)-alquilo (C_1-C_4) y heterocicloalquilo;

n es 0, 1 o 2;

R_4 es H o -alquilo (C_1-C_4);

R_5 es H o -alquilo(C_1-C_4);

R_6 se selecciona del grupo que consiste en -heterocicloalquilo, -alquileno (C_1-C_4)-O-alquilo(C_1-C_4) y

-alquileno (C_1-C_4)-OH;

y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de este en una mezcla con uno o más de un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un tercer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables o a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de este para usar como medicamento.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de este o a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de este para usar en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la disfunción de DDR.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de este o a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de este para usar en la prevención y/o tratamiento de la fibrosis y/o enfermedades, trastornos o afecciones que implican fibrosis.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de este o a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de este para usar en la prevención y/o tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones

A menos que se especifique lo contrario, el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención pretende incluir también sus estereoisómeros, tautómeros o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de este.

A menos que se especifique lo contrario, el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención pretende incluir también los compuestos de fórmula (Ia), (Iaa), (Iab), (Iaa') (Iab'), (Ib), (Iba), (Ibb).

El término “sales farmacéuticamente aceptables”, como se usa en el presente documento, se refiere a los derivados de los compuestos de la fórmula (I) donde el compuesto original se modifica de forma adecuada al convertir cualquiera de

los grupos básicos o ácidos libres, si están presentes, en la sal de adición correspondiente con cualquier base o ácido previsto convencionalmente como farmacéuticamente aceptable.

Los ejemplos adecuados de dichas sales pueden, por lo tanto, incluir sales minerales o de ácido orgánico de los residuos básicos tales como los grupos de amino, así como las sales minerales o de adición básica orgánica de los residuos de ácido tales como los grupos carboxílicos.

Los cationes de las bases inorgánicas que se pueden usar de manera adecuada para preparar sales comprenden iones de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como potasio, sodio, calcio o magnesio.

Aquellos obtenidos al reaccionar el compuesto principal, que funciona como una base, con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal comprenden, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metálico sulfónico, ácido canfor sulfónico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico y ácido cítrico.

El término “solvato” significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de solvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de solvente se incorporan a la red cristalina del sólido cristalino. El solvato puede comprender una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de solvente.

El término “estereoisómero” se refiere a isómeros de idéntica constitución que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y los diastereómeros son ejemplos de estereoisómeros.

El término “enantiómero” se refiere a una de las dos especies moleculares que son imágenes especulares la una de la otra y no son solapables.

Los símbolos “R” y “S” representan la configuración de los sustituyentes alrededor de un átomo o átomos de carbono quiral. Los descriptores isoméricos “R” y “S” se utilizan tal como se describe en el presente documento para indicar la configuración de los átomos en relación con una molécula central y deben

utilizarse tal como se definen en la bibliografía (IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193- 2222 [1996]).

El término “diastereómero” se refiere a los estereoisómeros que no son imágenes especulares.

El término “racemato” o “mezcla racémica” se refiere a una composición compuesta por cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, donde la composición carece de actividad óptica.

El término “tautómero” se refiere a cada uno de los dos o más isómeros de un compuesto que existen juntos en equilibrio y que se intercambian fácilmente por migración de un átomo o grupo dentro de la molécula.

El término “halógeno” o “átomos de halógeno” o “halo”, tal y como se utiliza en el presente documento, incluye los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

El término “alquilo(C_x-C_y)”, donde x e y son números enteros, se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de x a y átomos de carbono. Así, cuando x es 1 e y es 4, por ejemplo, el término comprende el metilo, el etilo, el n-propilo, el isopropilo, el n-butilo, el isobutilo, el sec-butilo y el t-butilo.

La expresión “alquileno(C_x-C_y)” donde x e y son números enteros, se refiere a un radical alquilo C_x-C_y que tiene en total dos valencias insatisfechas, tal como un radical metileno divalente.

El término “alquileno (C_x-C_y)-OH” se refiere a un alquileno ligado a un grupo OH.

El término “alquileno (C_x-C_y)arilo” se refiere a un alquileno ligado a un grupo arilo.

El término “O alquilo(C_x-C_y)” donde x e y son números enteros, se refiere a los grupos “alquilo (C_x-C_y)” definidos más arriba donde un átomo de carbono está ligado a un átomo de oxígeno.

El término “haloalquilo (C_x-C_y)” donde x e y son números enteros, se refiere a los grupos “alquilo (C_x-C_y)” definidos más arriba donde uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de dichos grupos “haloalquilo (C_x-C_y)” pueden incluir, por consiguiente, grupos alquilo halogenados, polihalogenados y totalmente halogenados donde todos los átomos de hidrógeno se sustituyen por

átomos de halógeno, p. ej., trifluorometilo.

El término “O haloalquilo (C_x-C_y)” donde x e y son números enteros, se refiere a los grupos“(haloalquilo C_x-C_y)” definidos más arriba donde el átomo de carbono está ligado a un átomo de oxígeno.

Los ejemplos de dichos grupos “O haloalquilo (C_x-C_y)” pueden incluir, por consiguiente, grupos O alquilo halogenados poli-halogenados y grupos alquilo totalmente halogenados donde todos los átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de halógeno, p. ej., trifluorometilo.

El término “arilo” se refiere a sistemas de anillos de carbono monocíclico que tienen 6 átomos de anillo donde el anillo es aromático. Ejemplos de sistemas de anillos monocíclicos de arilo adecuados incluyen, por ejemplo, el fenilo.

El término “heteroarilo” se refiere a un grupo aromático monocíclico o bicíclico que contiene uno o más de un heteroátomo seleccionado entre S, N y O, e incluye grupos que tienen dos de estos anillos monocíclicos, o un anillo monocíclico de este tipo y un anillo arílico monocíclico, que se fusionan a través de un enlace habitual.

El término “heteroarilo semisaturado” se refiere a grupo bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O, e incluye heteroarilo monocíclico condensado en un anillo heterocicloalquilo monocíclico. Los ejemplos de heteroarilos semisaturados adecuados incluyen, por ejemplo, 5,6-dihidro-8H-imidazo [2,1-c][1,4]oxazina-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro imidazo[1,2-a]piridina-3-ilo y 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidina-3-ilo.

El término “heterocicloalquilo” se refiere un sistema de anillo mono- o bicíclico de 3 a 12 átomos de anillo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y piperidinilo. Dicho heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido además en las posiciones disponibles en el anillo, concretamente en un átomo de carbono, o en un heteroátomo disponible para la sustitución. La sustitución puede ser en un átomo de carbono, incluida la disustitución espiro, que forma un sistema bicíclico donde dos anillos heterocicloalquilo, o un anillo

heterocicloalquilo y un anillo cicloalquilo, están conectados a través de un solo átomo de carbono. La sustitución puede ocurrir en dos átomos de carbono adyacentes que forma un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros condensado adicional. Los ejemplos de anillos espiro comprenden, a mero título enunciativo, 6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptanilo, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptanilo; y 2-metil-2,8-diazaspiro[4.5]decanilo. Asimismo, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo diazabiciclo, un anillo azabiciclo o un carbonato cíclico. Los ejemplos de anillo diazabiciclo ring incluyen, a mero título enunciativo, por ejemplo, 5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptanilo y 6-metil-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonanilo; los ejemplos de anillo azabiciclo incluyen, a mero título enunciativo, por ejemplo, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-ilo; los ejemplo de carbonatos cíclicos adecuados incluyen, por ejemplo, 1,3-dioxalan-2-ona y 4-metil-1,3-dioxol-2-ona.

El término "heterocicloalquilo alquilo(C_x-C_y)" se refiere a un heterocicloalquilo ligado a un grupo "alquilo (C_x-C_y)" como se define más arriba.

El término "O-heterocicloalquilo" se refiere a heterocicloalquilo unido al átomo de oxígeno.

El término "alquileno(C_x-C_y)-heterocicloalquilo" se refiere a un anillo heterocicloalquilo unido al grupo alquileno, ambos como se definen más arriba.

El término "O-alquileno(C_x-C_y)-OH" se refiere a un grupo "alquileno (C_x-C_y)-OH" como se define más arriba donde el alquileno está ligado a un átomo de oxígeno.

El término "O-alquileno(C_x-C_y)-O-alquilo(C_x-C_y)" se refiere a un "alquilo(C_x-C_y)" como se define más arriba donde el alquilo está ligado a "-O-alquilo (C_x-C_y)", definido como se describió más arriba, a través de un átomo de oxígeno.

El término "O-alquileno(C_x-C_y)-heterocicloalquilo" se refiere a un alquileno (C_x-C_y)-heterocicloalquilo como se define más arriba ligado a un átomo de oxígeno.

El término "-C(O)-alquilo (C_x-C_y)" se refiere a un grupo "alquilo(C_x-C_y)" como se define más arriba donde el alquilo está ligado a un grupo -C(O)-.

El término "alquileno (C_x-C_y)-heterocicloalquilo-$(CH_2)_n$-NR_xR_y" se refiere a un heterocicloalquilo como se define más arriba directamente ligado a un a "alquileno (C_x-C_y)", definido conforme se describe arriba. El heterocicloalquilo

está unido además a un nitrógeno NR_xR_y, donde x e y son números enteros, por medio de un $-(CH_2)_n-$ donde n es un número entero. El término "alquileno (C_x-C_y)-NR_xR_y" se refiere a un "alquileno (C_x-C_y)" definido conforme se describe arriba ligado a un nitrógeno NR_xR_y, donde x e y son números enteros.

El término "O-alquileno(C_x-C_y)-NR_xR_y" se refiere a un "O-alquileno(C_x-C_y)" definido conforme se describe arriba ligado a un NR_xR_y, donde x e y son números enteros.

El término "O-alquileno (C_x-C_y)-O-alquilo (C_x-C_y)" se refiere a un "alquilo (C_x-C_y)" definido conforme se describe arriba ligado a un "O-alquileno (C_x-C_y)", descrito más arriba, por medio de un átomo de oxígeno.

Un enlace que apunta a una línea ondulada o serpenteante, tal como  se usa en las fórmulas estructurales del presente documento, representa el enlace que es el punto de unión de la porción o sustituyente del núcleo o de la cadena principal.

Cuando se hace referencia a los sustituyentes, un guion ("-") que no está entre dos letras, palabras o símbolos representa el punto de unión de dichos sustituyentes.

El grupo carbonilo se representa en el presente documento preferentemente como -C(O)- como alternativa a otras representaciones habituales, tal como -CO-, -(CO)- o -C(=O)-.

Siempre que haya grupos amino básicos en los compuestos de la fórmula (I), pueden estar presentes aniones fisiológicamente aceptables, seleccionados entre cloruro, bromuro, yoduro, trifluoroacetato, formato, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato, p-toluenosulfonato, embonato y disulfonato de naftalina. Asimismo, en presencia de grupos ácidos, también pueden estar presentes las correspondientes sales de cationes fisiológicos, por ejemplo, incluidos iones metálicos alcalinos o alcalinotérreos.

El término "concentración inhibitoria media máxima" (IC50) indica la

concentración de un determinado compuesto o molécula necesaria para obtener un 50% de inhibición de un proceso biológico *in vitro*.

El término “Ki” indica la constante de disociación del complejo enzima-inhibidor, expresada en unidades molares. Es un indicador de la afinidad de unión entre el inhibidor y los receptores DDR1 o DDR2.

Como se indicó más arriba, la presente invención se refiere a una serie de compuestos representados por la fórmula general (I) como se detalla a continuación en el presente documento, que están dotados de una actividad inhibidora ejercida sobre los receptores DDR1 y DDR2. Los receptores antagonistas DDR1 y DDR2 pueden ser particularmente eficaces en el tratamiento de aquellas enfermedades en las que los receptores DDR desempeñan una función, tales como fibrosis y una enfermedad, trastorno y afección relacionada con la fibrosis.

De hecho, como se detalla a continuación en la parte experimental, los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención son capaces de actuar como antagonistas de los receptores tanto DDR1 como DDR2 de forma sustantiva y eficaz. En particular, la Tabla 6 a continuación muestra que para los compuestos de la presente invención, tanto la afinidad por los receptores DDR1 y DDR2 como la actividad inhibidora contra los receptores DDR1 y DDR2 están por debajo de aproximadamente 80 nM respectivamente en la unión (expresados como Ki) y los ensayos basados en células (expresados como IC50). Esto confirma que los compuestos de la fórmula (I) son capaces de antagonizar las dos isoformas del receptor DDR que participan principalmente en la fibrosis y en las enfermedades provocadas por ella. Por consiguiente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar en el tratamiento de la fibrosis, en particular la fibrosis pulmonar, cuando intervienen DDR1 y DDR2.

Como se indica en la misma parte experimental, Tabla 7, los datos demuestran que, a la inversa del compuesto C1, caracterizado por la sustitución del grupo -C(O)NH- en la posición α con respecto al azufre, en lugar de la posición β como en el Ejemplo 1 de la presente invención, la presencia de la sustitución

mencionada más arriba en la posición β en los compuestos de la presente invención determina de manera inesperada y notable un aumento pertinente en la actividad inhibidora sobre los receptores DDR1 y DDR2.

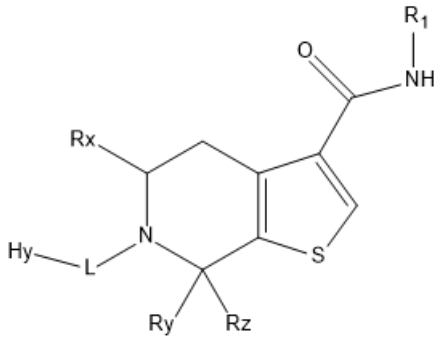
Como prueba adicional, a la inversa del compuesto C2, caracterizado porque simultáneamente el grupo -C(O)NH- sustituye al anillo de tienilo unido en la posición α con respecto al azufre y el grupo Hy sustituye al anillo de tetrahidropiridilo unido por medio de un espaciador al nitrógeno en la posición 5, en el Ejemplo 1 de la presente invención, la presencia del grupo -C(O)NH- que sustituye el anillo tienilo unido en la posición β con respecto al azufre y el grupo Hy que sustituye el anillo tetrahidropiridilo unido por un espaciador al nitrógeno en la posición 6, en los compuestos de la presente invención determina de forma inesperada y notable un aumento pertinente en la actividad inhibidora contra los receptores DDR1 y DDR2.

De manera ventajosa, los compuestos de la presente invención están dotados de una potencia muy elevada y podrían administrarse en humanos a una dosificación menor respecto a los compuestos del estado de la técnica, para reducir así los eventos adversos que típicamente ocurren cuando se administran dosis más elevadas de fármaco.

Además de ser notablemente potentes con respecto a su actividad inhibitoria tanto sobre los receptores DDR1 como sobre los DDR2, los compuestos de la presente invención también se caracterizan por un buen perfil inhalatorio, que les permite actuar eficazmente sobre el compartimento pulmonar y tener, al mismo tiempo, una baja estabilidad metabólica, que permite minimizar los inconvenientes asociados a la exposición sistémica, como los problemas de seguridad y tolerabilidad.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son particularmente apreciados por el experto en la materia al momento de buscar compuestos adecuados y eficaces útiles para el tratamiento de la fibrosis, en particular la fibrosis pulmonar idiopática, administrados por vía inhalatoria y caracterizados por un buen perfil inhalatorio, que corresponde a una buena actividad en el

pulmón, una buena retención pulmonar y una baja estabilidad metabólica, que minimiza la exposición sistémica y los problemas de seguridad correlacionados. Así, en un aspecto la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general (I)



(I)

donde

Rx, Ry y **Rz** son independientemente H o -alquilo (C_1-C_4);

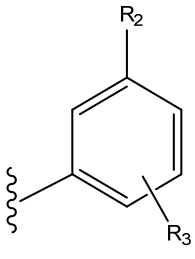
L se selecciona del grupo que consiste en un –C(O)– y –CH_2–;

Hy es un heteroarilo bicíclico sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -alquilo (C_1-C_4), átomos de halógeno, ciano, -O-alquilo (C_1-C_4), -O-alquileno(C_1-C_4)-OH, -O-alquileno(C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4), -O-alquileno(C_1-C_4)-heteroalquilo, -alquileno (C_1-C_4)-NR_4R_5, y haloalquilo-(C_1-C_6) y heterocicloalquilo sustituido opcionalmente por uno o más -alquilo (C_1-C_4), o **Hy** es un heteroarilo semisaturado bicíclico;

R_1 se selecciona del grupo que consiste en lo siguiente:

- **Het** es un heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en -alquilo(C_1-C_4), -haloalquilo(C_1-C_4), cicloalquilo opcionalmente sustituidos por uno o más -haloalquilo(C_1-C_6), -O-haloalquilo (C_1-C_4), -O-alquilo (C_1-C_4), -alquileno (C_1-C_4)-OH, -alquileno (C_1-C_4)-NR_4R_5, heterocicloalquilo, -alquileno(C_1-C_4)-arilo y arilo, donde dicho arilo es sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de -alquilo(C_1-C_4) y átomos de halógeno y

- **X**



(X)

donde

R_2 es H o se selecciona del grupo que consiste en –O-haloalquilo(C_1-C_4), átomos de halógeno, –O-cicloalquilo y -haloalquilo(C_1-C_4);

R_3 es H o se selecciona del grupo que consiste en átomos de halógeno, ciano, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más de un-alquilo(C_1-C_4),-alquileno(C_1-C_4)-heterocicloalquilo,-alquileno(C_1-C_4)-heterocicloalquilo-$(CH_2)_n$-NR_4R_5,-alquileno(C_1-C_4)-NR_4R_5,-alquileno(C_1-C_4)-NR_4R_6, –O-alquilo(C_1-C_4), –O-haloalquilo(C_1-C_4), –O-alquileno(C_1-C_4)-OH, heteroarilo opcionalmente sustituido con-alquilo(C_1-C_4), -O-alquileno(C_1-C_4)-NR_4R_5, -O-alquileno(C_1-C_4)-O-alquilo(C_1-C_4), -O-alquileno(C_1-C_4)-heterocicloalquilo y -O-heterocicloalquilo, donde cada uno de dichos heterocicloalquilos está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -alquilo(C_1-C_4), oxo, átomos de halógeno, -C(O)-alquilo(C_1-C_4) y heterocicloalquilo;

n es 0, 1 o 2;

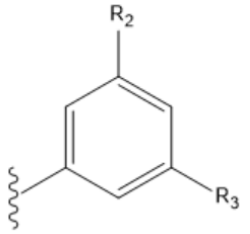
R_4 es H o -alquilo (C_1-C_4);

R_5 es H o -alquilo(C_1-C_4);

R_6 se selecciona del grupo que consiste en -heterocicloalquilo,-alquileno(C_1-C_4)-O-alquilo(C_1-C_4) y-alquileno(C_1-C_4)-OH;

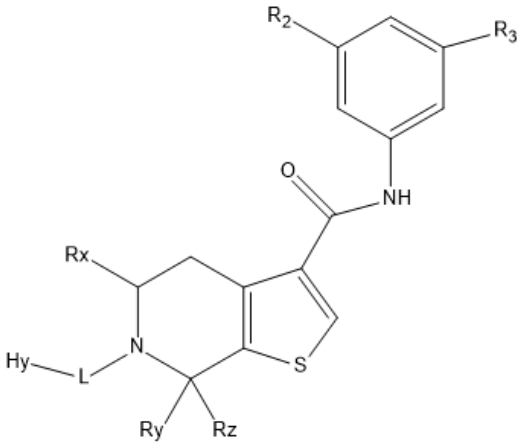
y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En una realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I), donde **R_1** es **X'**



(X')

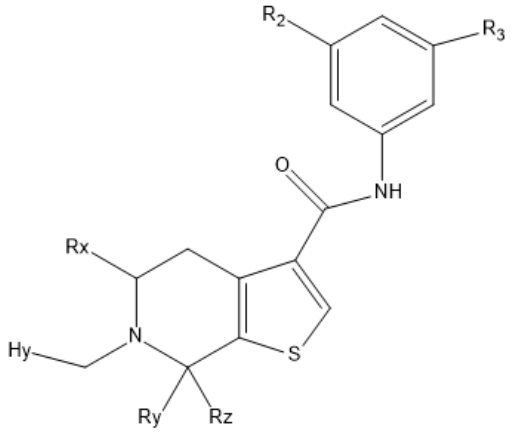
representado por fórmula (Ia)



(Ia)

donde **Rx, Ry**, **Rz, L**, **Hy**, **R_2** y **R_3** son conforme se definen arriba.

En una realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), donde **L** es $–CH_2–$, representado por fórmula (Iaa)



(Iaa)

donde **Rx, Ry**, **Rz**, **Hy**, **R_2** y **R_3** son conforme se definen arriba.

En una realización preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Iaa), donde **Hy** se selecciona del grupo que consiste en imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo, imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo, pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilo, 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo e imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilo.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Iaa), donde $\mathbf{R_2}$ es trifluorometilo y trifluorometoxi.

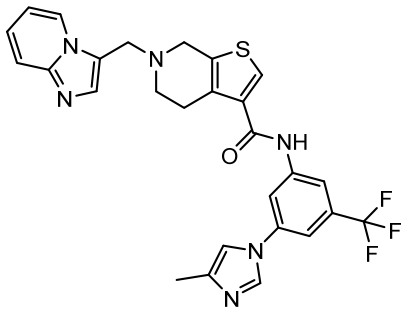
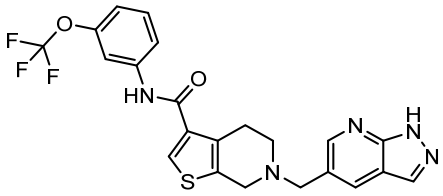
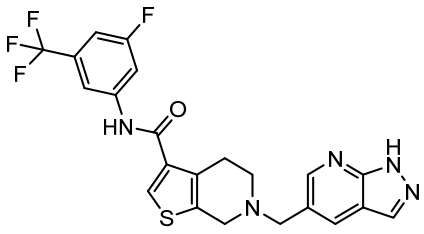
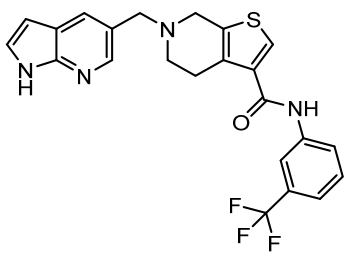
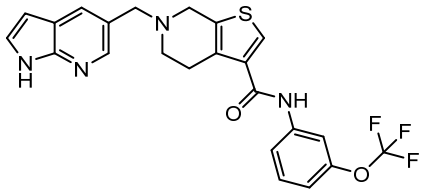
En otra realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Iaa), donde $\mathbf{R_3}$ es H o se selecciona del grupo que consiste en 4-metil-1H-imidazol-1-ilo, 3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilo, 2-(pirrolidin-1-il)etoxi y flúor.

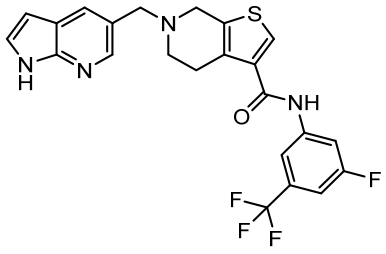
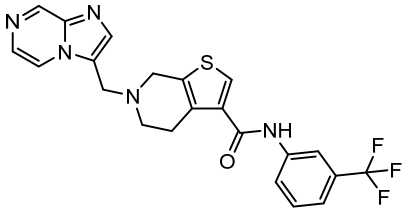
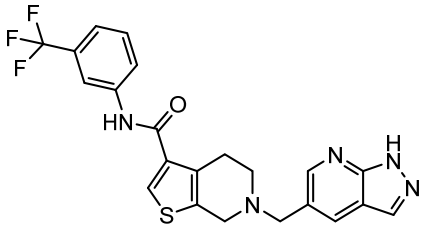
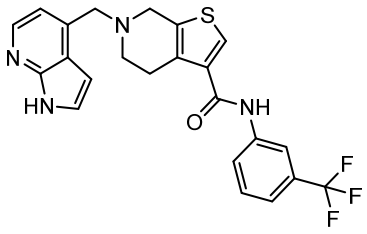
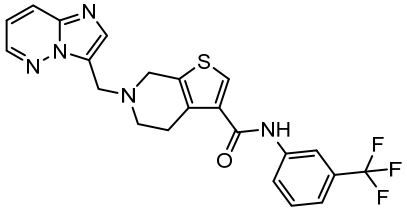
En otra realización preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Iaa), donde **Hy** se selecciona del grupo que consiste en 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo y 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, $\mathbf{R_2}$ se selecciona del grupo que consiste en trifluorometoxi y trifluorometilo, $\mathbf{R_3}$ es H o se selecciona del grupo que consiste en flúor, (R)-N-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metilo y 2-(pirrolidin-1-il)etoxi.

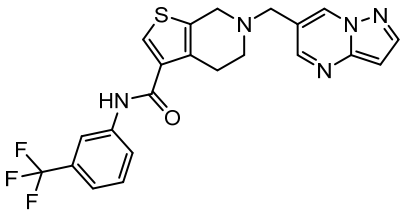
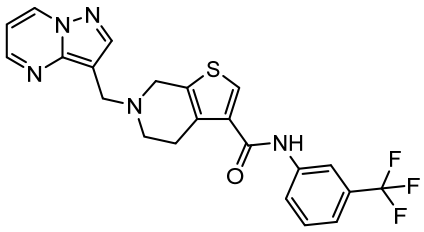
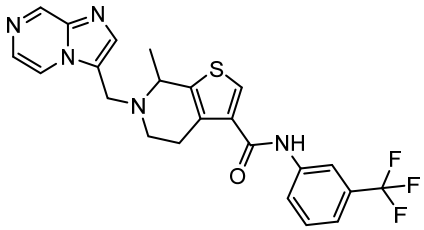
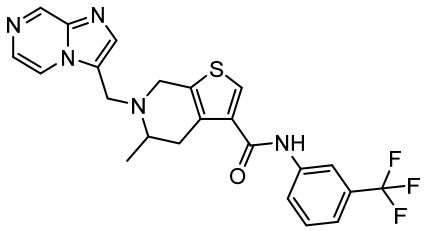
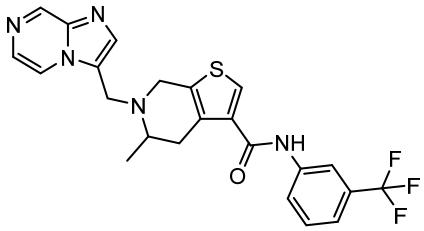
Según una realización preferente, la invención se refiere a por lo menos uno de los compuestos de la Fórmula (Iaa) que se presentan en la Tabla 1 a continuación y a las sales farmacéuticamente aceptables de estos. Estos compuestos son particularmente activos sobre los receptores DDR1 y DDR2, tal como se muestra en la Tabla 6.

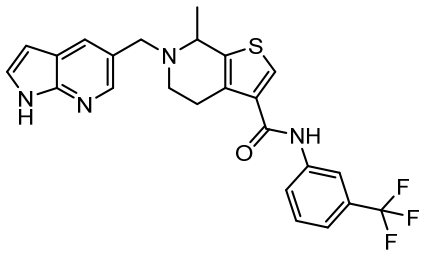
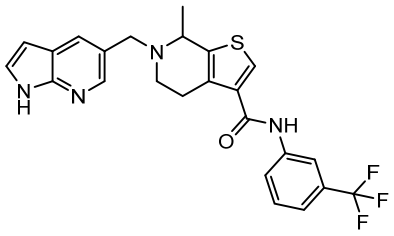
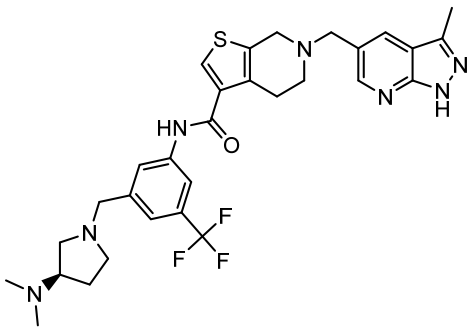
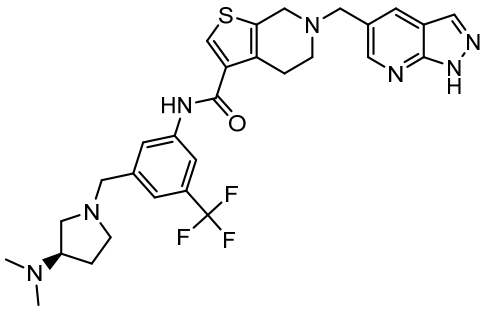
Tabla 1: Lista de compuestos de Fórmula (Iaa)

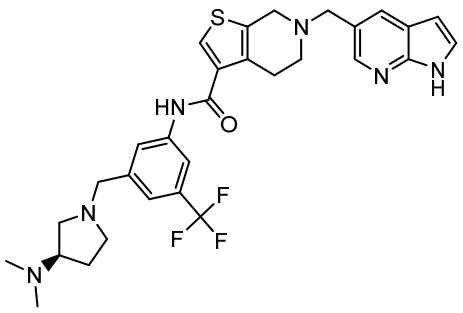
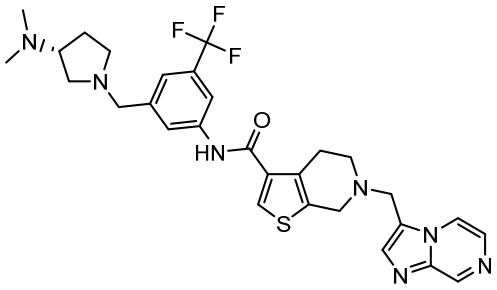
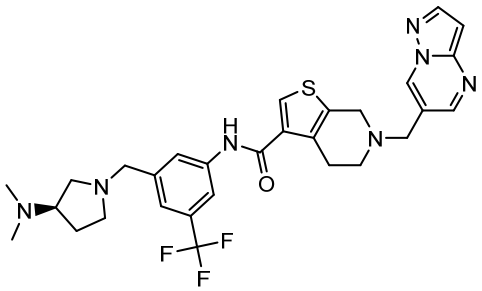
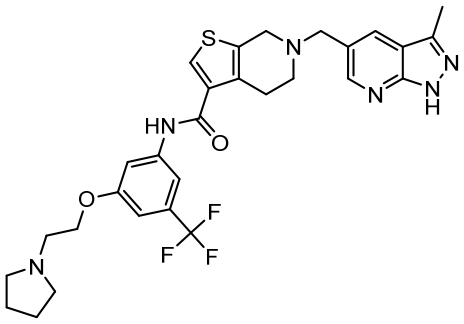
Ejemplo n.°	**Estructura**	**Denominación química**

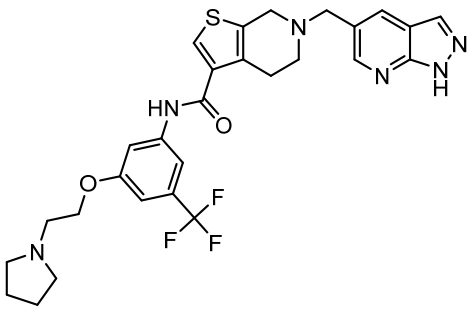
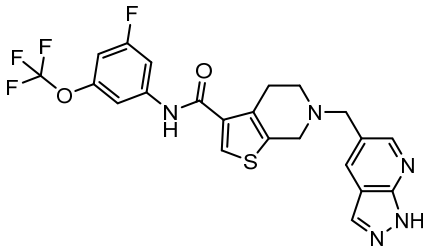
65		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
66		6-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
67		6-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
69		6-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
72		6-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

73		6-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
84		6-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
85		6-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
86		6-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
87		6-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilmetil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

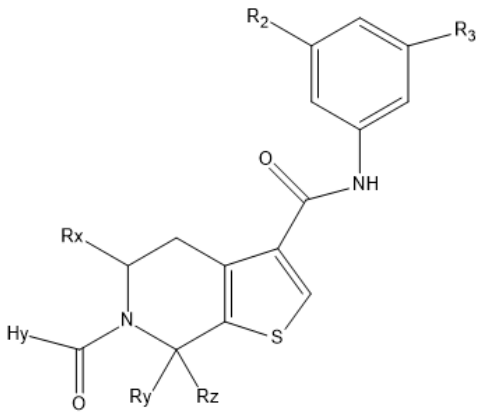
88		6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilmetil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
89		6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilmetil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
103		6-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-7-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
104		6-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-5-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
105		6-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-5-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

106		6-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-7-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
107		6-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-7-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
157		(R)-N-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
158		(R)-6-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

159		(R)-6-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
160		(R)-N-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
161		(R)-N-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilmetilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
163		6-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

164		6-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
174		6-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), donde **L** es –C(O)–, representado por fórmula (Iab)



(Iab)

donde **Rx, Ry**, **Rz**, **Hy**, **R_2** y **R_3** son conforme se definen arriba.

En una realización preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Iab), donde **Hy** se selecciona del grupo que consisten en imidazo[1,2-a]piridina-3-il, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-il, imidazo[1,2-a]pirazina-3-il, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina-il, pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-il, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-3-il, 5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina-3-

il, imidazo[1,2-b]piridazina-3,6-((dimetilamino)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il, 4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il, 5-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il, 6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il, 6-(2-hidroxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il, 2-metoxiethoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il, 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il, 6-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il, 2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il y pirazolo[1,5-a]pirazina-3-il.

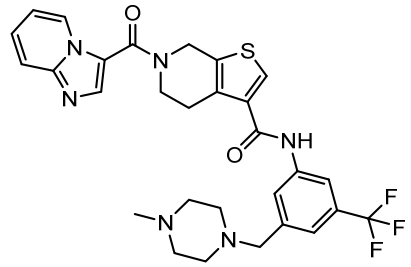
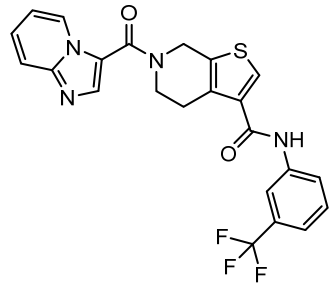
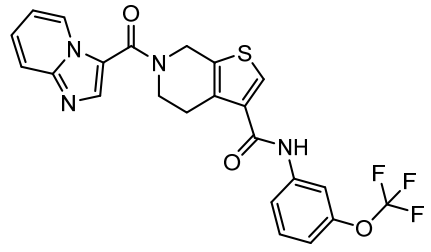
En otra realización preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Iab), donde **R_2** se selecciona del grupo que consiste en trifluorometilo y trifluorometoxi.

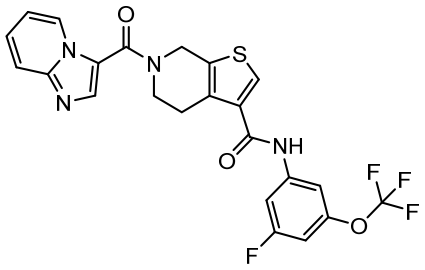
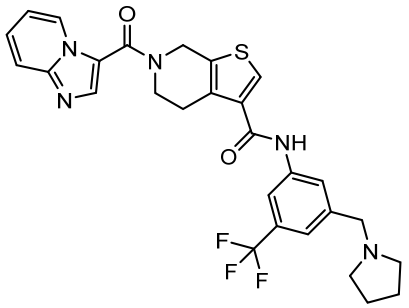
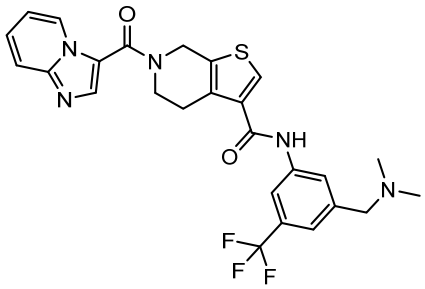
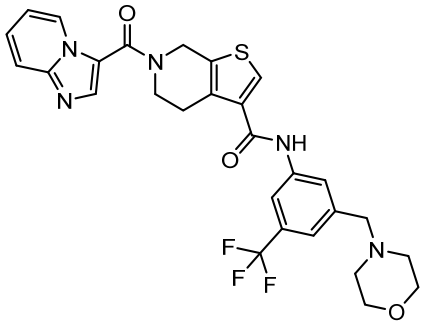
En otra realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Iab), donde **R_3** es H o se selecciona del grupo que consiste en 4-metil-1H-imidazol-1-ilo, flúor, pirrolidin-1-ilmetilo, (dimetilamino)metilo, 3-(morfolinometilo), 2-morfolinoetoxi, 4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metilo, 3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metilo, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-il)metilo, 2-(dimetilamino)etoxi, 2-(pirrolidin-1-il)etoxi, (2-hidroxietil)(metil)amino)metilo, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-ilo, (2-metoxietil)(metil)amino)metilo, (4-acetilpiperazin-1-il)metilo, (4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metilo, (piperidin-1-ilo)metilo, (3-fluoropirrolidin-1-il)metilo, azetidin-1-ilmetilo, metil(oxetan-3-il)amino)metilo, (4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metilo, (3-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)metilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonilo, ciano, 4-metilpiperazin-1-ilo, N-morfolinilo, hidroximetilo, (4-metilpiperazin-1-il)metilo y (1-metilpirrolidin-3-il)oxi.

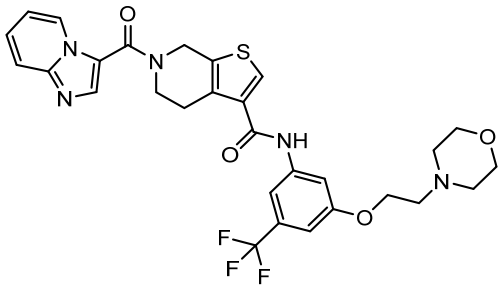
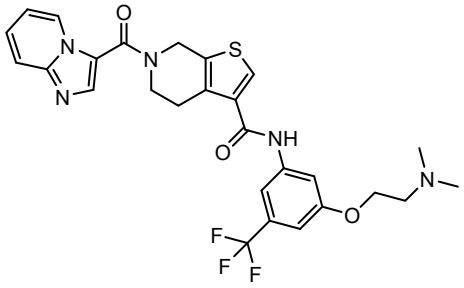
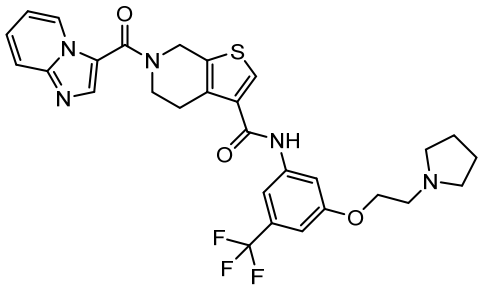
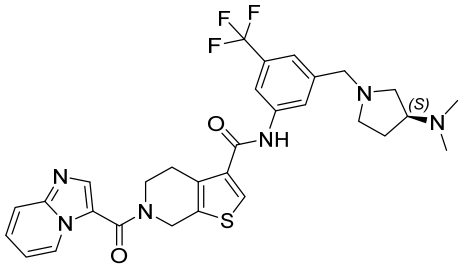
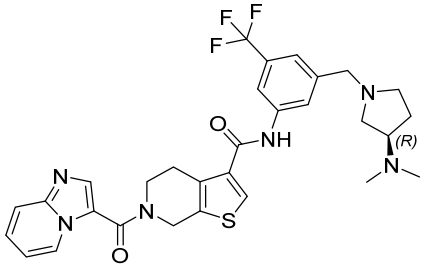
En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Iab), donde **Hy** se selecciona del grupo que consiste en 6-((dimetilamino)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 6-(2-hidroxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 6-(6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-ilo, 6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 6-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo y 6-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, **R_2** es trifluorometilo y **R_3** es H.

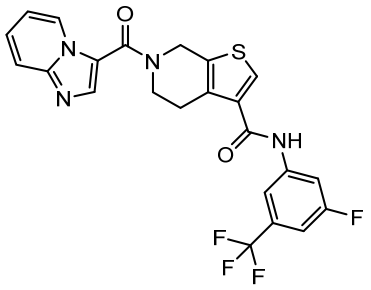
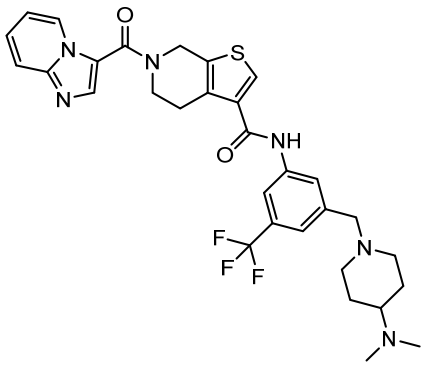
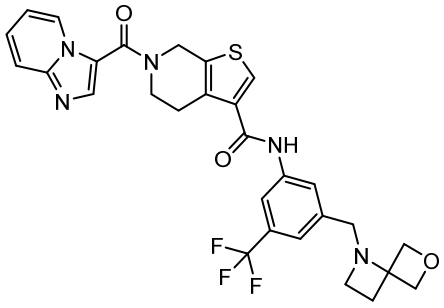
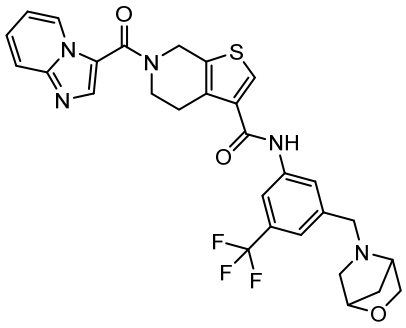
Según una realización preferida, la invención se refiere a al menos uno de los compuestos de Fórmula (Iab) que se presentan en la Tabla 2 a continuación y sales farmacéuticamente aceptables de este.

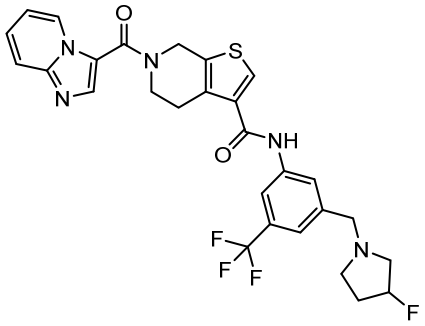
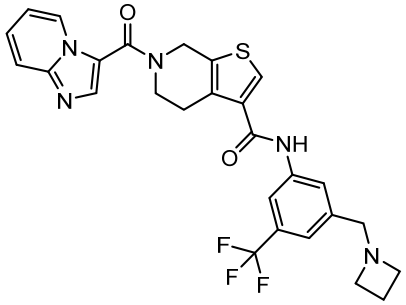
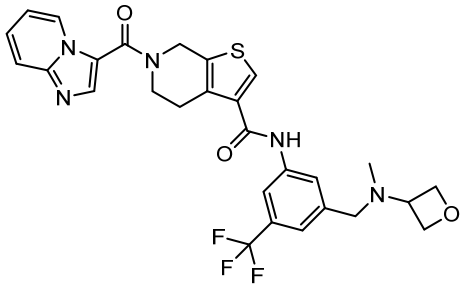
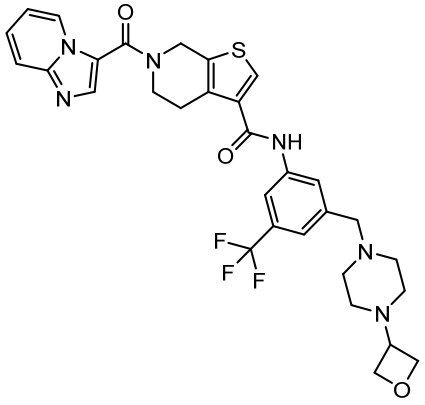
Tabla 2: Lista de compuestos de Fórmula (Iab)

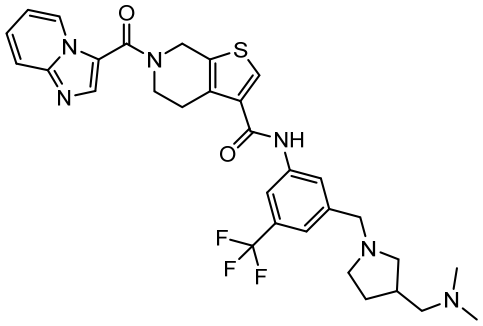
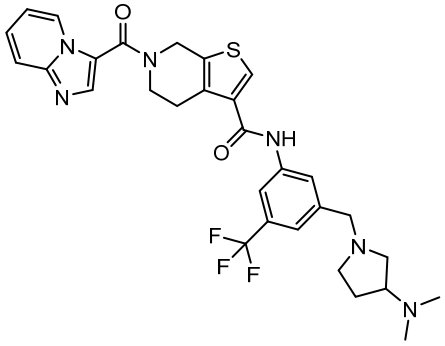
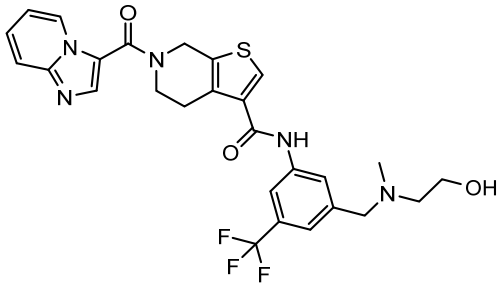
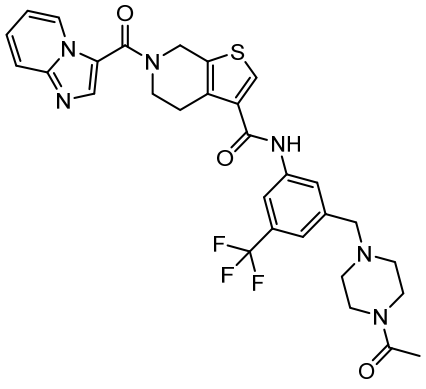
Ejemplo n.°	**Estructura**	**Denominación química**
1		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
7		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
8		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

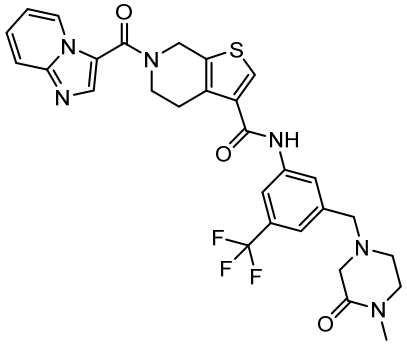
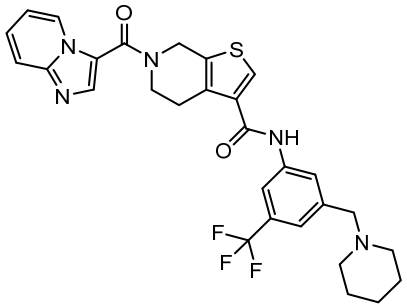
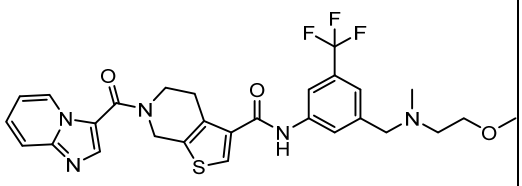
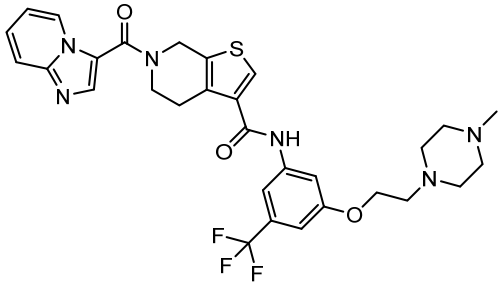
10		N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
11		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
19		N-(3-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
20		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(morfolinometil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

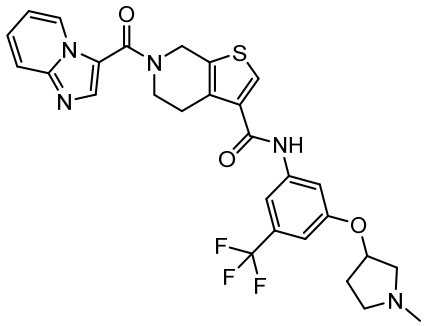
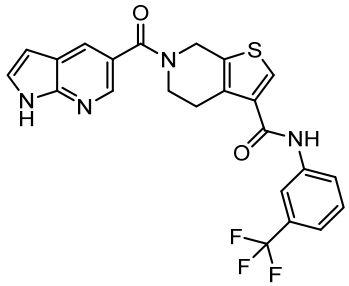
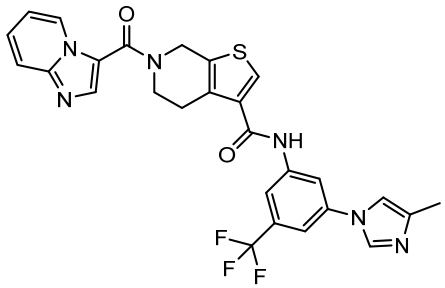
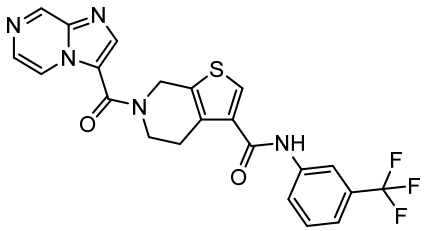
24		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
25		N-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
26		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
44		(S)-N-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
45		(R)-N-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonilo)-

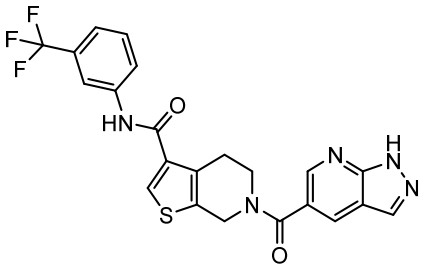
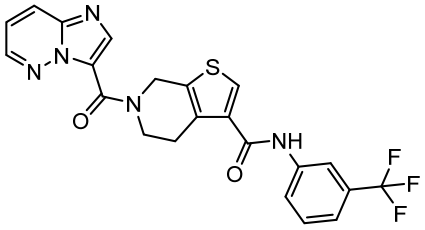
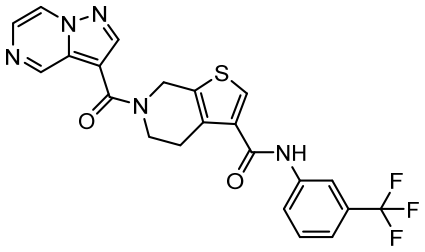
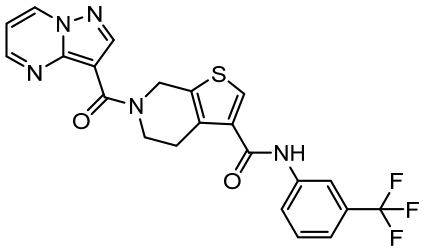
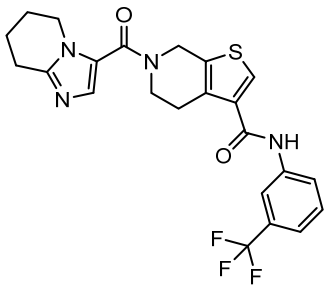
		4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
46		N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
48		N-(3-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
49		N-(3-((6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
50		N-(3-((2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

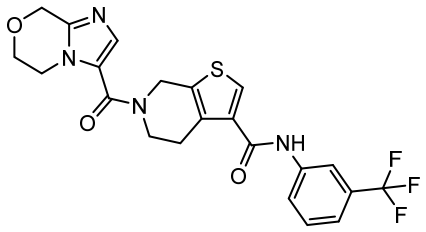
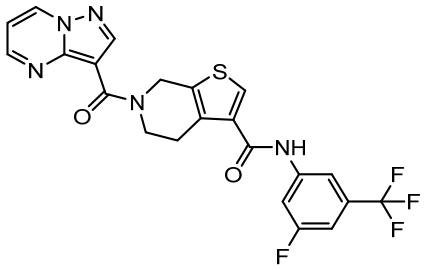
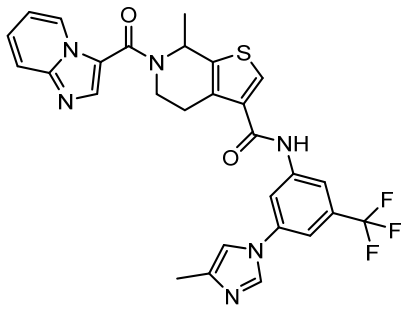
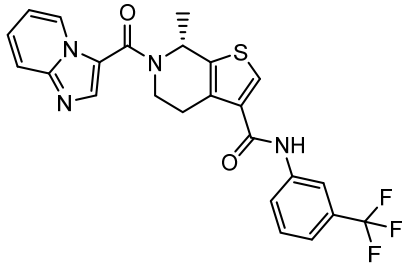
51		N-(3-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
52		N-(3-(azetidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
53		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
54		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-((4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

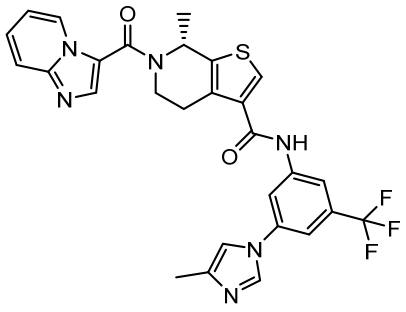
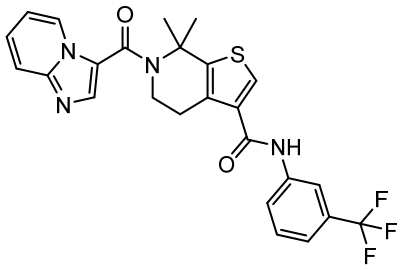
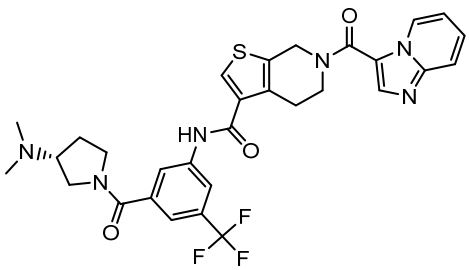
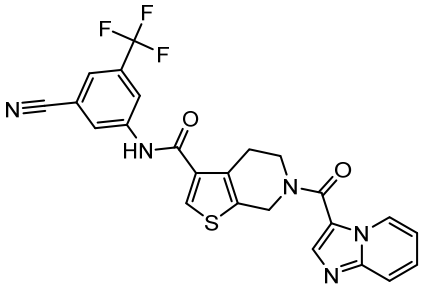
55		N-(3-((3-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
56		N-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
57		N-(3-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
58		N-(3-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

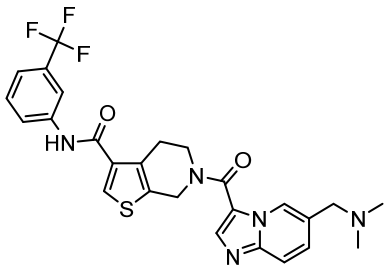
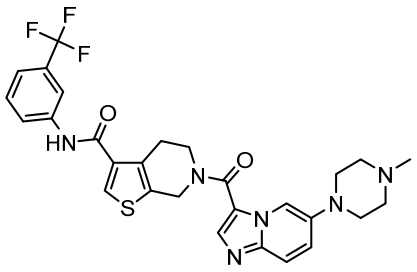
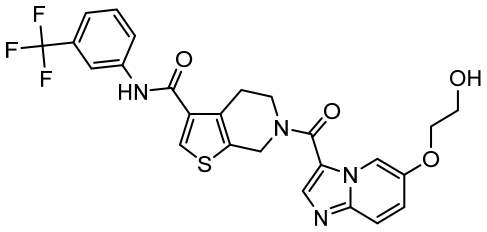
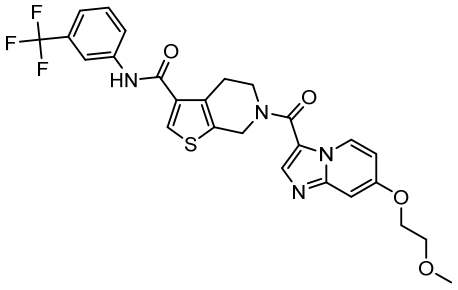
59		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-((4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
60		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(piperidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
61		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
62		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

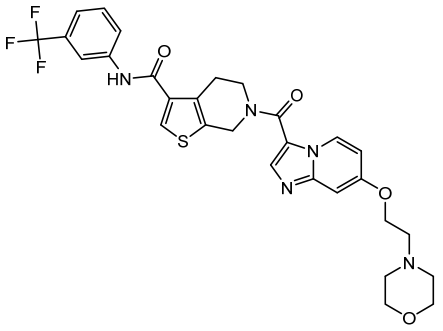
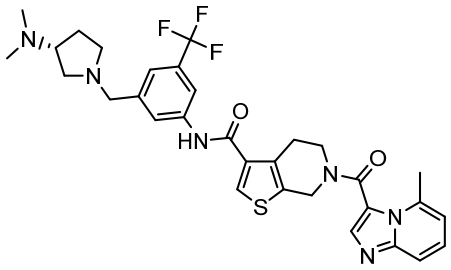
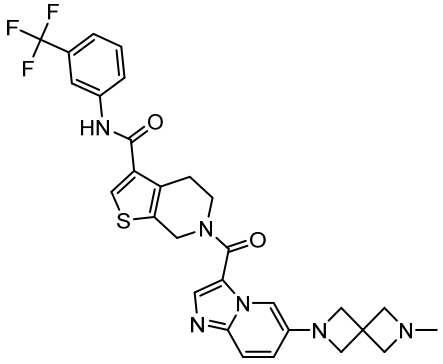
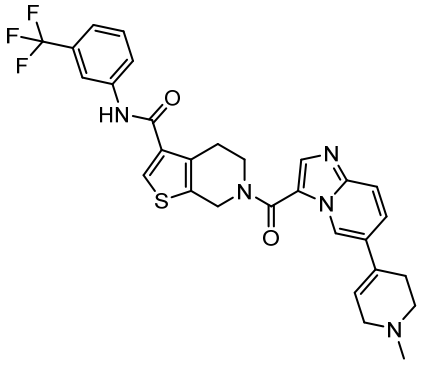
63		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
68		6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
74		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
90		6-(imidazo[1,2-a]pirazina-3-carbonil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

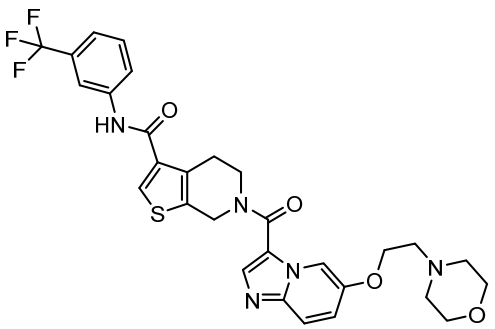
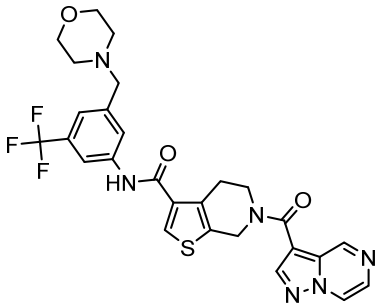
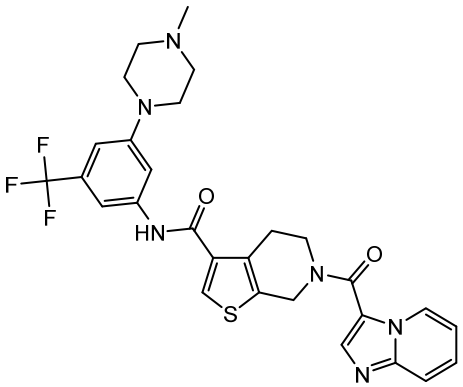
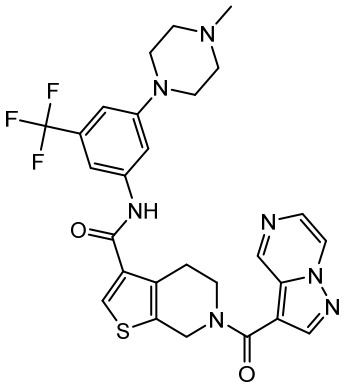
91		6-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
92		6-(imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
93		6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
94		6-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
95		6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

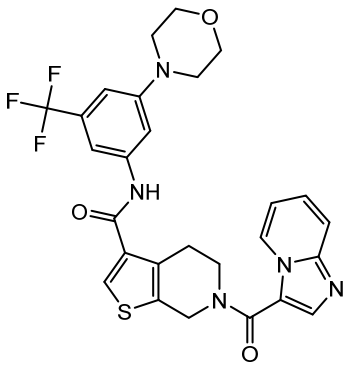
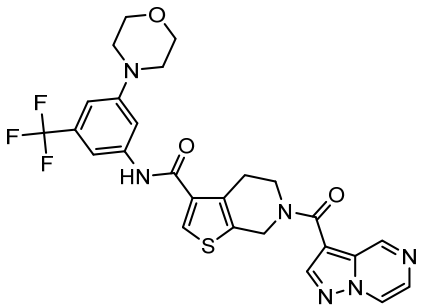
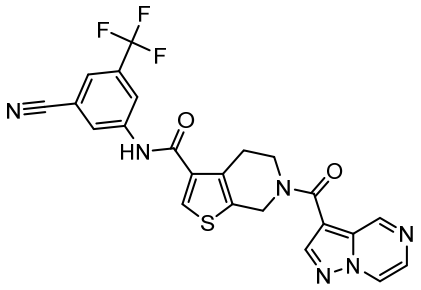
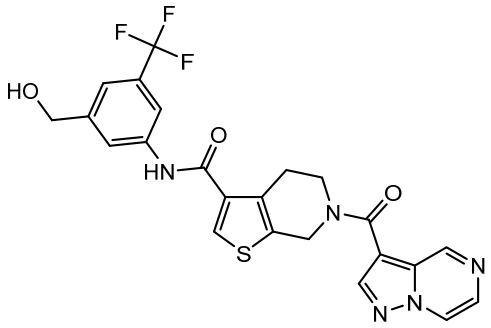
96		6-(5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina-3-carbonil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
97		N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
98		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-7-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
100		(R)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-7-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

101		(R)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-7-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometilo)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
102		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-7,7-dimetil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
130		(R)-N-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
131		N-(3-ciano-5-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

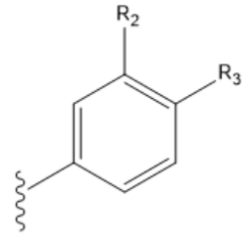
135		6-(6-((dimetilamino)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
136		6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
137		6-(6-(2-hidroxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
138		6-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

139		6-(7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
162		(R)-N-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(5-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
166		6-(6-(6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
167		6-(6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

170		6-(6-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
172		N-(3-(morfolinometil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
177		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
178		N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

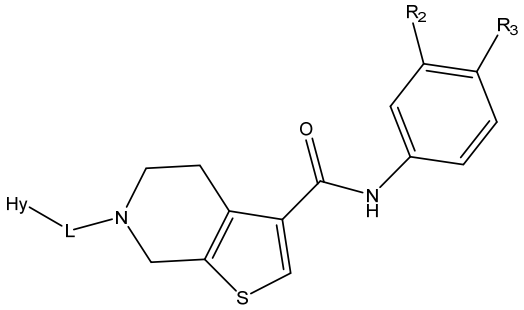
181		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-morfolino-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
182		N-(3-morfolino-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
184		N-(3-ciano-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
187		N-(3-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), donde **R_1** es **X''**



(X'')

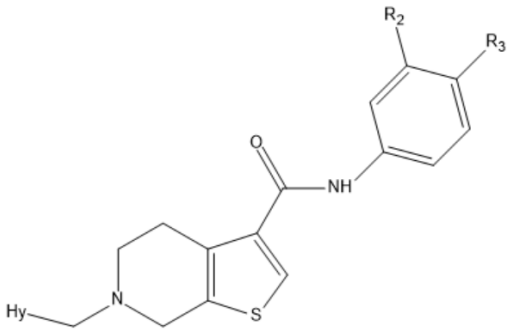
representado por fórmula (Ia')



(Ia')

donde **Hy**, **R_2** y **R_3** son conforme se definen arriba.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia'), donde **L** es -CH_2-, representado por fórmula (Iaa')



(Iaa')

donde **Hy**, **R_2** y **R_3** son conforme se definen arriba.

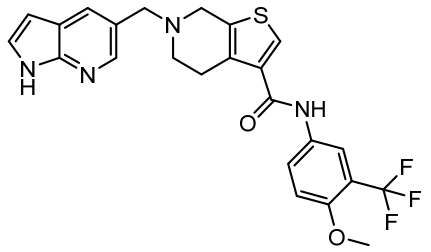
En una realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (Iaa'), donde **R_2** es trifluorometilo.

En otra realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (Iaa''), donde **R_3** es metoxi.

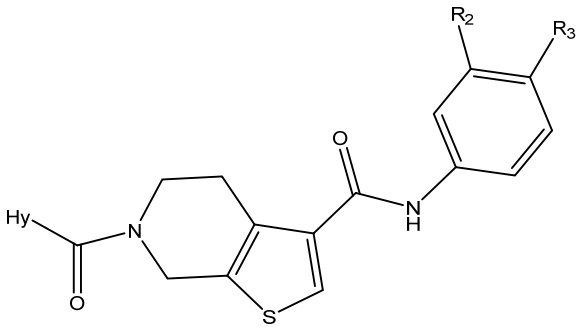
En otra realización preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (Iaa'), donde **Hy** es 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo.

Según una realización preferente, la invención se refiere al compuesto de Fórmula (Iaa') que se presenta en la Tabla 3a a continuación y sus sales farmacéuticamente aceptables. Este compuesto es particularmente activo sobre los receptores DDR1 y DDR2, como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 3a: Lista de compuestos de Fórmula (Iaa')

Ejemplo n.°	**Estructura**	**Denominación química**
71		6-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-N-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia'), donde **L** es -CO, representado por fórmula (Iab')



(Iab')

donde **Hy**, **R_2** y **R_3** son conforme se definen arriba.

En una realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (Iab'), donde **R_2** es trifluorometilo.

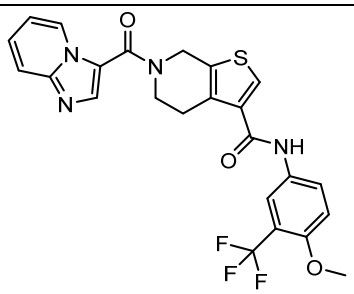
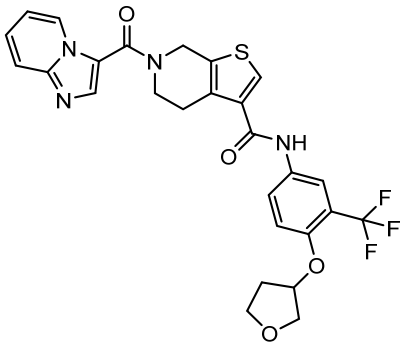
En otra realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (Iab'), donde **R_3** se selecciona del grupo que consiste en metoxi, (tetrahidrofuran-3-il)oxi, (4-metilpiperazin-1-il)metilo, oxetan-3-iloxi, pirrolidin-1-ilmetilo, morfolinometilo, oxetan-3-ilmetoxi, 2-metoxietoxi,

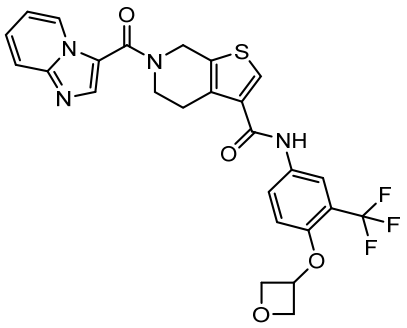
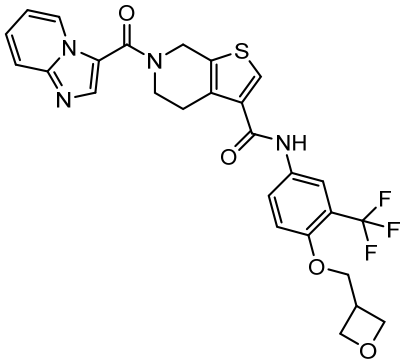
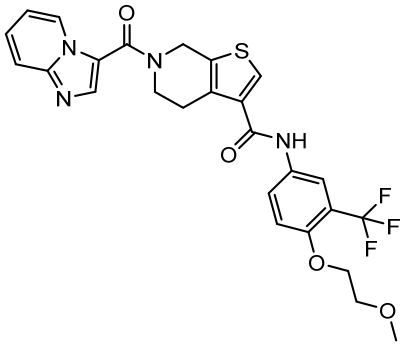
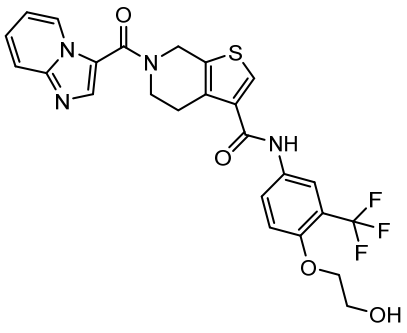
(dimetilamino)metilo, 2-hidroxietoxi, (1-metilpiperidin-4-il)oxi, hidroximetilo, cloro y (1-metilpirrolidin-3-il)oxi.

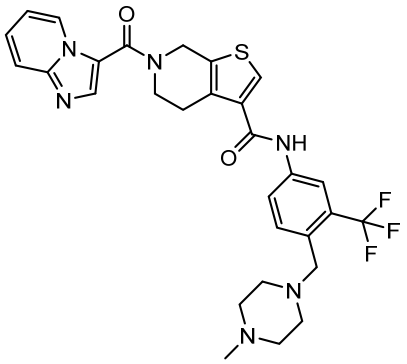
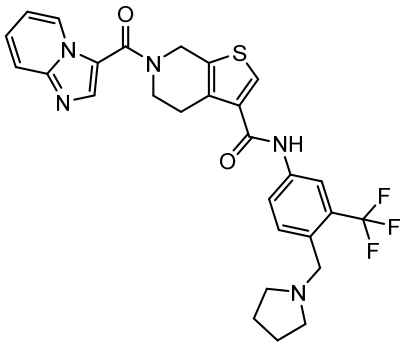
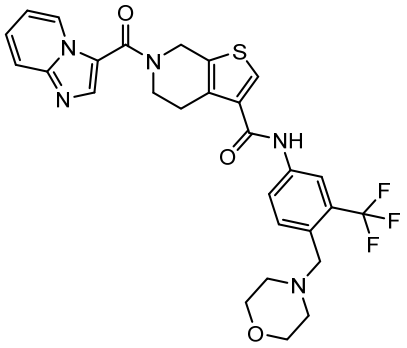
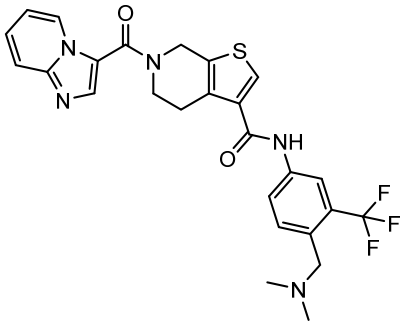
En otra realización preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (Iab'), donde **Hy** es pirazolo[1,5-a]pirazina-3-ilo, $\mathbf{R_3}$ se selecciona del grupo que consiste en hidroximetilo, (dimetilamino)metilo y cloro, y $\mathbf{R_2}$ es trifluorometilo.

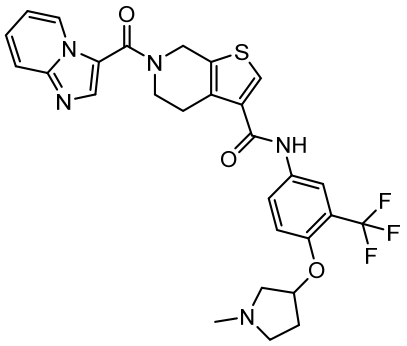
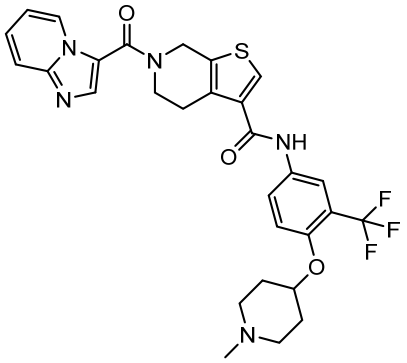
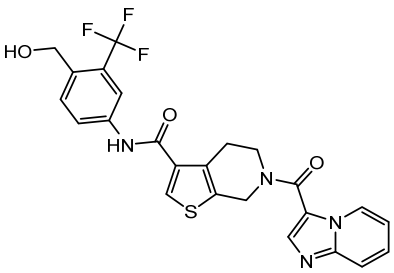
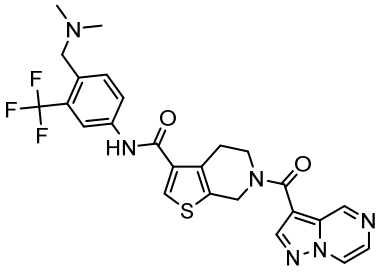
Según una realización preferente adicional, la invención se refiere a al menos uno de los compuestos de Fórmula (Iab') que se presentan en la Tabla 3b a continuación y sales farmacéuticamente aceptables de estos. Estos compuestos son particularmente activos sobre los receptores DDR1 y DDR2, tal como se muestra en la Tabla 6.

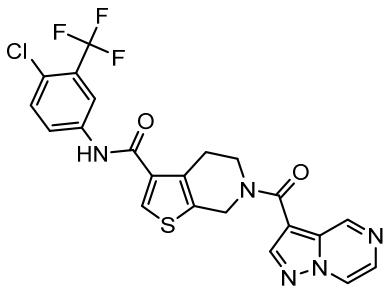
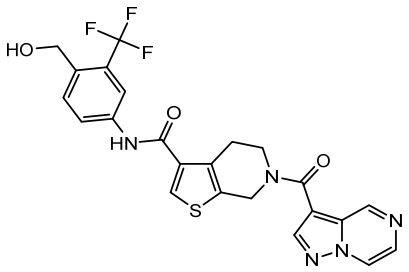
Tabla 3b: Lista de compuestos de Fórmula (Iab')

Ejemplo n.°	**Estructura**	**Denominación química**
4		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
12		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

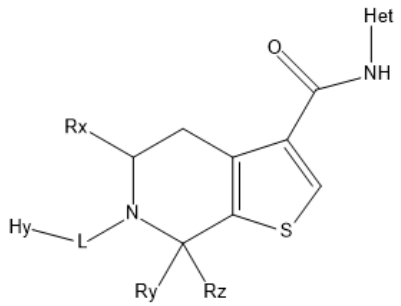
13		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(4-(oxetan-3-iloxi)-3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
14		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(4-(oxetan-3-ilmetoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
15		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(4-(2-metoxietoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
16		N-(4-(2-hidroxietoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

18		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
22		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
23		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(4-(morfolinometil)-3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
27		N-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

31		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
32		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
132		N-(4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
171		N-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

176		N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
180		N-(4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)fenil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

En una realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), donde **R_1** es **Het**, representado por fórmula (Ib)



(Ib)

donde

L se selecciona del grupo que consiste en un –C(O)– y –CH_2–;

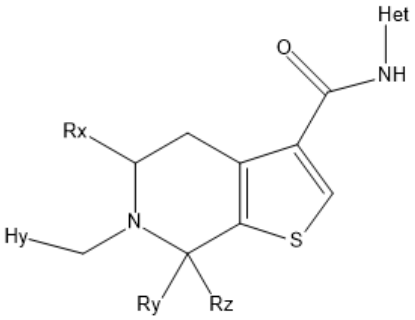
Hy es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en-alquilo(C_1-C_4), átomos de halógeno y-(C_1-C_6)haloalquilo;

Het es un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en-alquilo(C_1-C_4), -haloalquilo(C_1-C_4), cicloalquilo, -O-haloalquilo(C_1-C_4), alquileno(C_1-C_4)-OH, -alquileno(C_1-C_4)-arilo,

arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -alquilo(C_1-C_4) y átomos de halógeno;

y sales farmacéuticamente aceptables de este.

En una realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ib), donde **L** es $–CH_2–$, representado por fórmula (Iba)



(Iba)

donde **Rx**, **Ry**, **Rz**, **Hy** y **Het** son conforme se definen arriba.

En una realización preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Iba), donde **Hy** se selecciona del grupo que consiste en 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, 1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-ilo, pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilo, imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo, (4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilo, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo y 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo.

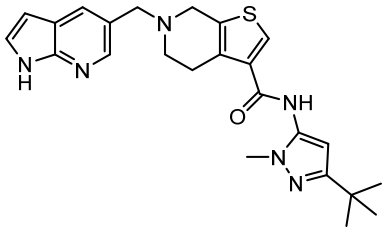
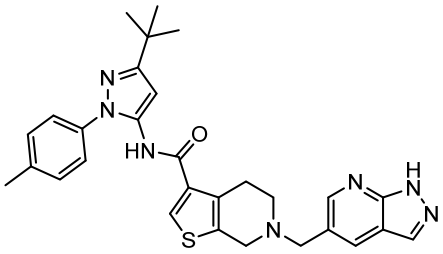
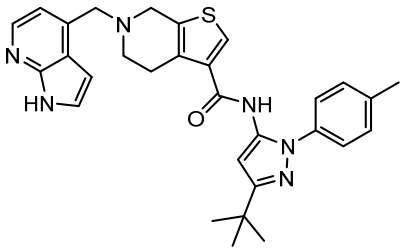
En otra realización preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Iba), donde **Het** se selecciona del grupo que consiste en 3-(*tert*-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-ilo, 3-ciclopropil-1 -metil-1H-pirazol-5-ilo, 3-(*tert*-butil)isoxazol-5-ilo, 5-ciclopropilisoxazol-3-ilo, 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo, 5-(*tert*-butil)isoxazol-3-ilo, 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-ilo y 3-(*tert*-butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-ilo.

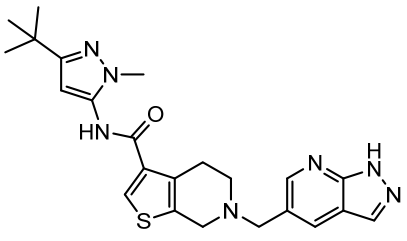
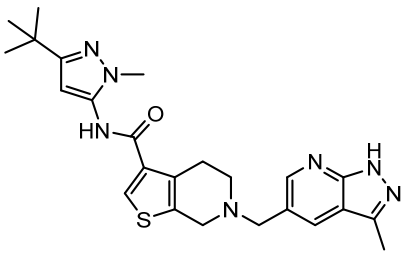
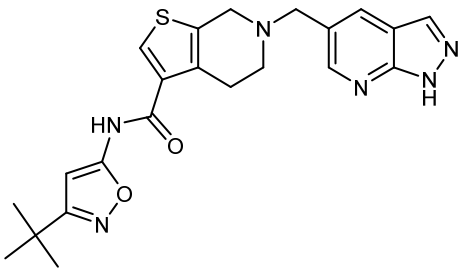
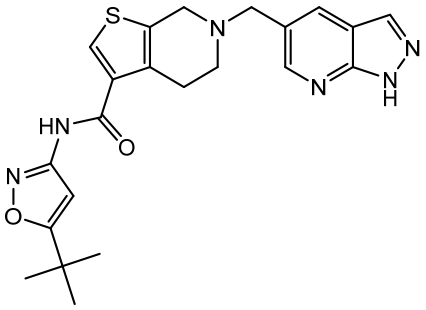
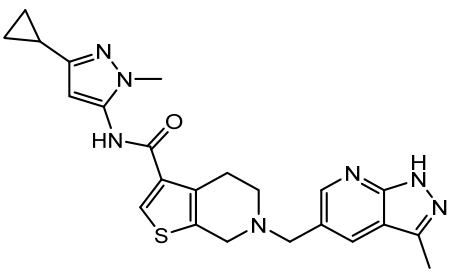
En otra realización preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Iba), donde **Hy** se selecciona del grupo que consiste en 3-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilmetilo, pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilo, imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo, pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilo y 7H-pirrolo[2,3-

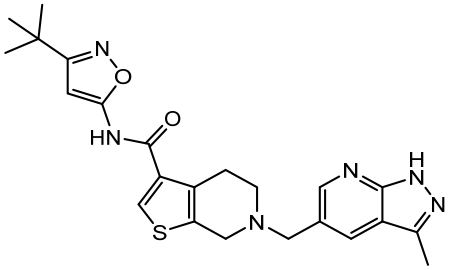
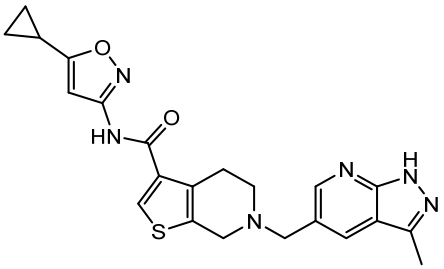
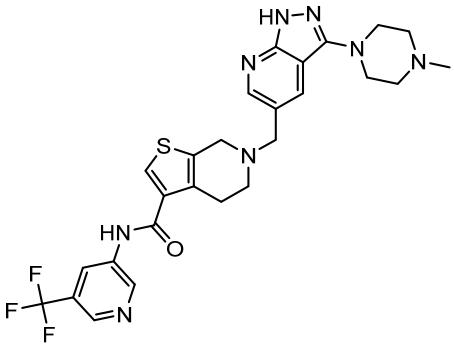
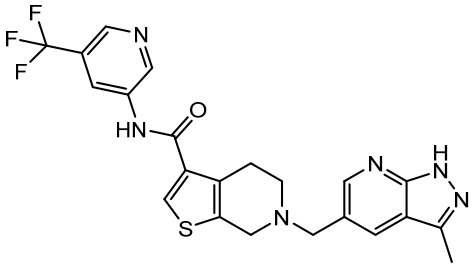
d]pirimidin-4-ilo, y **Het** es 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo.

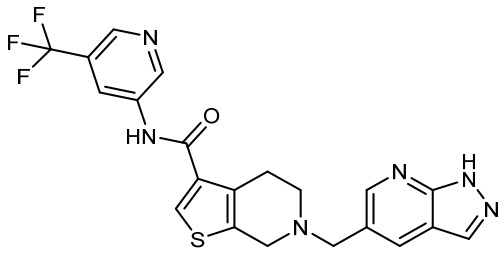
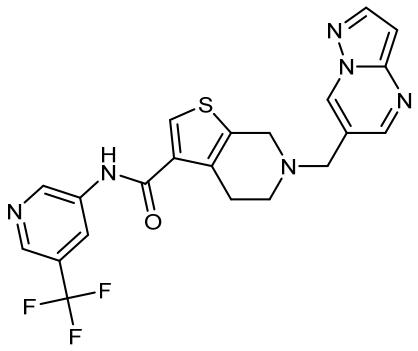
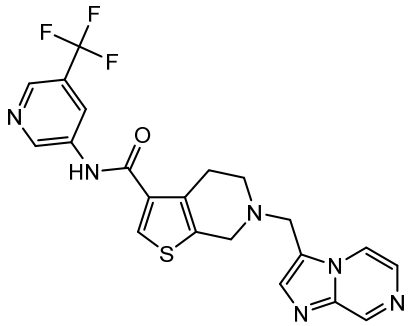
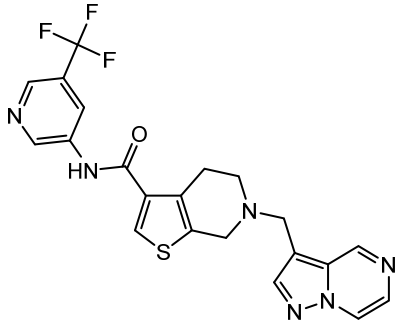
Según una realización preferida, la invención se refiere a al menos uno de los compuestos de fórmula (Iba) enumerados en la Tabla 4 abajo y a las sales farmacéuticas aceptables de estos.

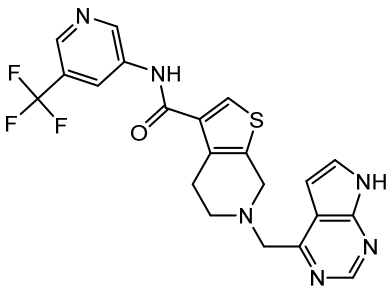
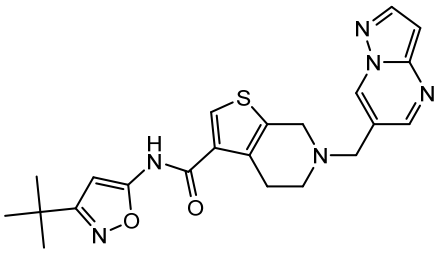
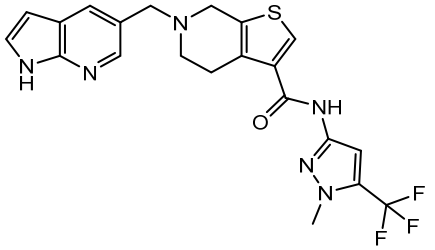
Tabla 4: Lista de compuestos de Fórmula (Iba)

Ejemplo n.°	**Estructura**	**Denominación química**
70		6-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(*tert*-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
75		6-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(*tert*-butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
76		6-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metil)-N-(3-(*tert*-butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

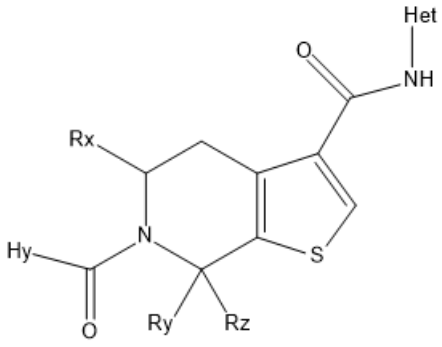
77		6-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(*tert*-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
78		N-(3-(*tert*-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
133		6-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(*tert*-butil)isoxazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
134		6-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
146		N-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

147		N-(3-(*tert*-butil)isoxazol-5-il)-6-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
148		N-(5-ciclopropilisoxazol-3-il)-6-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
149		6-((3-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
150		6-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

151		6-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilmetil)-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
152		6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilmetil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
153		6-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
154		6-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

155		6-((7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)metil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
156		N-(3-(*tert*-butil)isoxazol-5-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
169		6-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-N-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

En una realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ib), donde **L** es –C(O)–, representado por fórmula (Ibb)



(Ibb)

donde **Rx**, **Ry**, **Rz**, **Hy** y **Het** son conforme se definen arriba.

En una realización preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ibb), donde **Hy** se selecciona del grupo que consiste en imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, pirazolo[1,5-a]pirazina-3-ilo, pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-ilo, 5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidina-3-ilo, pirazolo[1,5-a]piridina-3-ilo, (4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-ilo, 5-metoxipirazolo[1,5-a]piridina-3-ilo, pirazolo[5,1-b]tiazol-7-ilo, 7-metoxiimidazo[1,2-a]piridina-3-ilo, 1-metil-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-ilo e imidazo[1,2-a]pirazina-3-ilo.

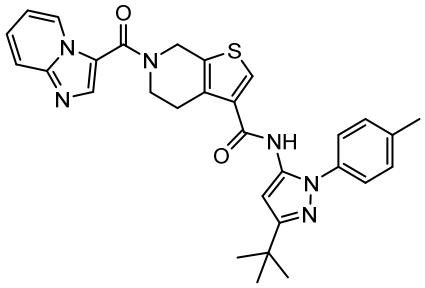
En otra realización preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ibb), donde **Het** se selecciona del grupo que consiste en 3-(*tert*-butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-ilo, 3-(tert-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-ilo, 3-(*tert*-butil)-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-ilo, 3-(*tert*-butil)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilo, 5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-ilo, 2-(trifluorometil)piridin-4-ilo, 6-(trifluorometil)pirimidin-4-ilo, 6-(trifluorometil)pirimidin-4-ilo, 4-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo, 5-(*tert*-butil)isoxazol-3-ilo, 3-(*tert*-butil)isoxazol-5-ilo, 4-(*tert*-butil)oxazol-2-ilo, 3-ciclobutil-1-metil-1H-pirazol-5-ilo, 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 3 -isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-ilo, 4-(trifluorometil)pirimidin-2-ilo, 2-(*tert*-butil)piridin-4-ilo, 3-(*tert*-butil)-1-isopropilo-1H-pirazol-5-ilo, 1-metil-3-propil-1H-pirazol-5-ilo, 3-(*tert*-butil)-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-5-ilo, 3-(*tert*-butil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-ilo, 1-bencil-3-(*tert*-butil)-1H-pirazol-5-ilo, 3-(*tert*-butil)-1-etil-1H-pirazol-5-ilo, 3-isobutil-1-metil-1H-pirazol-5-ilo, 1-metil-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-ilo, 5-(1,1-difluoroetil)piridin-3-ilo, 5-(*tert*-butil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 5-(difluorometoxi)piridin-3-ilo, 3-(*tert*-pentil)isoxazol-5-ilo, 6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-ilo, 5-(*tert*-butil)piridina-3-ilo, 2-((dimetilamino)metil)-6-

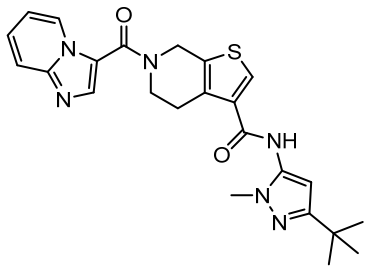
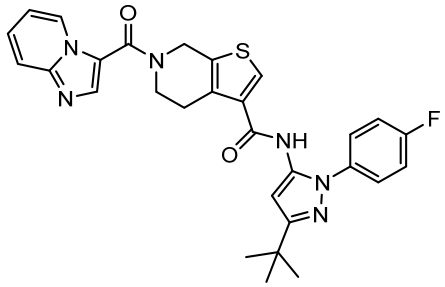
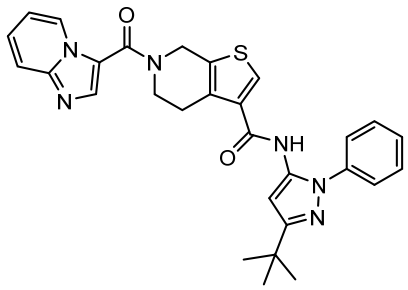
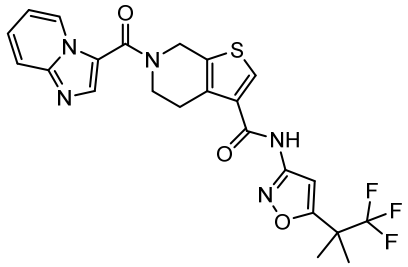
(trifluorometil)piridin-4-ilo, (trifluorometil)piridazin-3-ilo, 3-isobutilisoxazol-5-ilo, trifluorometoxi)piridin-3-ilo y 5-(trifluorometoxi)piridin-3-ilo.

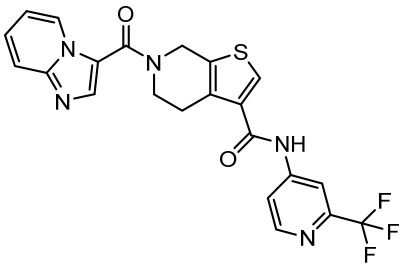
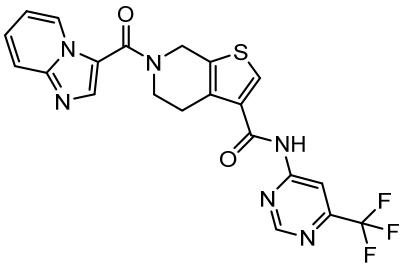
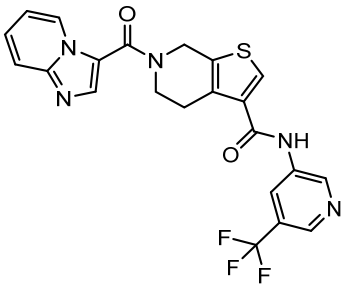
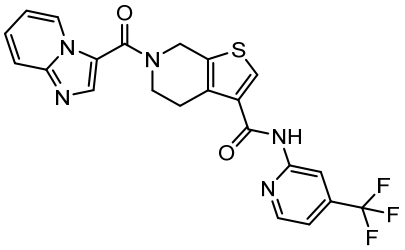
En otra realización preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ibb), donde **Hy** se selecciona del grupo que consiste en pirazolo[1,5-a]pirazina-3-ilo y 6-(4-metilpiperazin-1-ilo)imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, **Het** se selecciona del grupo que consiste en 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo, 3-(*tert*-butil)isoxazol-5-ilo, 5-(*tert*-butil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-ilo, 5-(1,1-difluoroetil)piridin-3-ilo, 5-(*tert*-butil)piridin-3-ilo, 5-(difluorometoxi)piridin-3-ilo, 5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-ilo, 5-(trifluorometoxi)piridin-3-ilo, 5-(*tert*-butil)isoxazol-3-ilo, 3-(*tert*-pentil)isoxazol-5-ilo y 3-isobutilisoxazol-5-ilo.

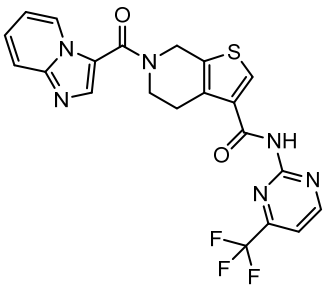
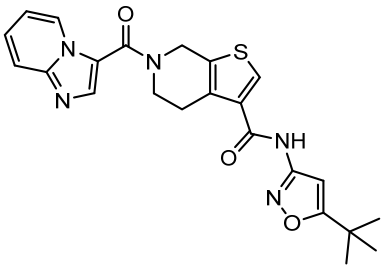
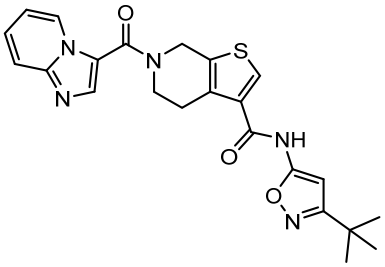
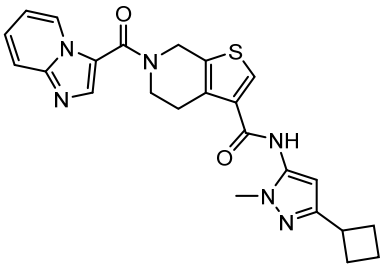
Según una realización preferida, la presente invención se refiere a al menos uno de los compuestos de fórmula (Ibb) enumerados en la Tabla 5 abajo y a las sales farmacéuticas aceptables de estos. Estos compuestos son particularmente activos sobre los receptores DDR1 y DDR2, tal como se muestra en la Tabla 6.

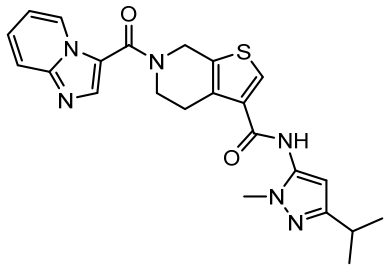
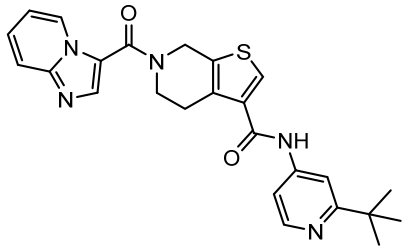
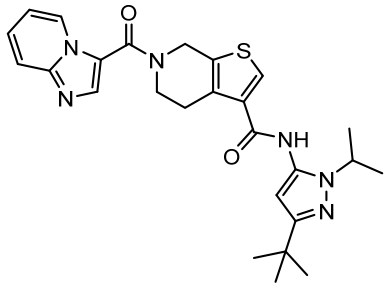
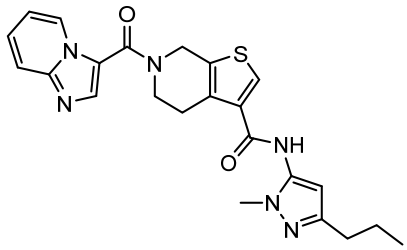
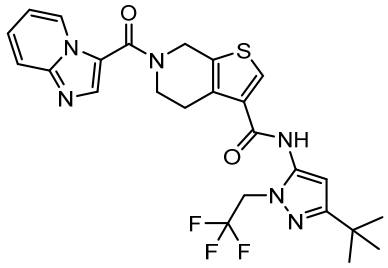
Tabla 5: Lista de compuestos preferidos de fórmula (Ibb)

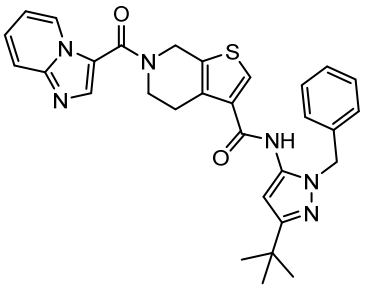
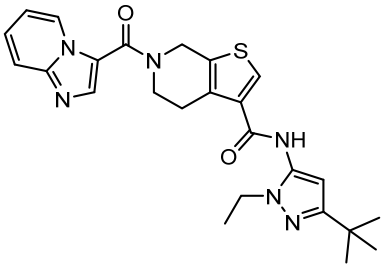
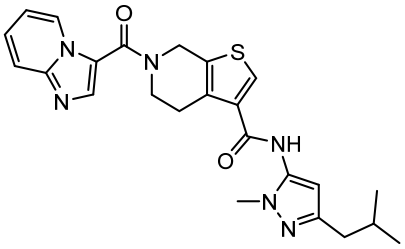
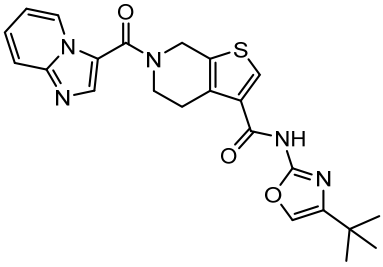
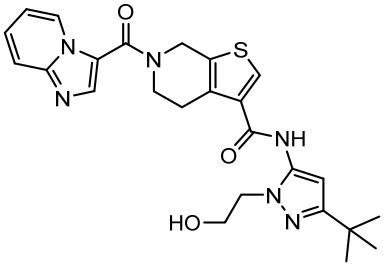
Ejemplo n.°	**Estructura**	**Denominación química**
2		N-(3-(*tert*-butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

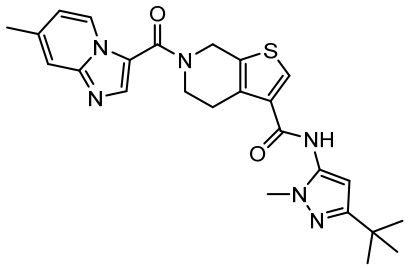
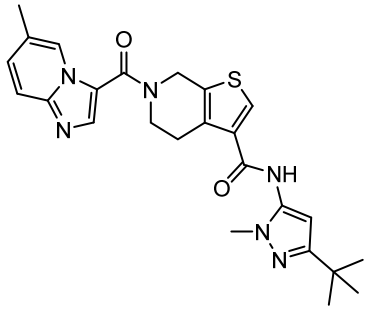
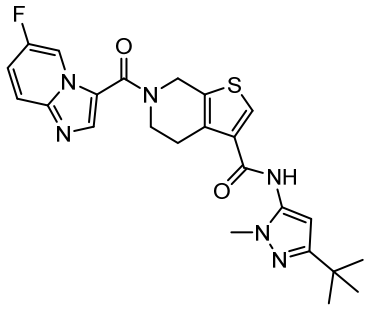
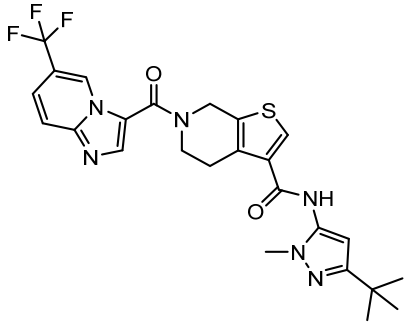
3		N-(3-(*tert*-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
5		N-(3-(*tert*-butil)-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
6		N-(3-(*tert*-butil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
9		6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-N-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

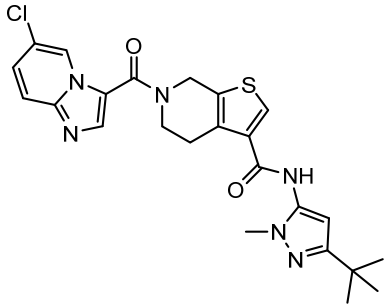
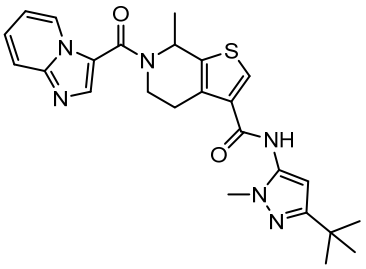
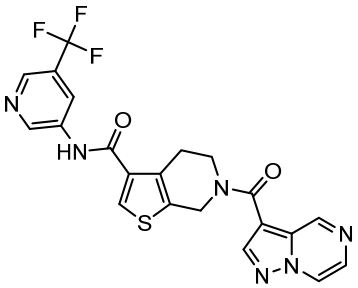
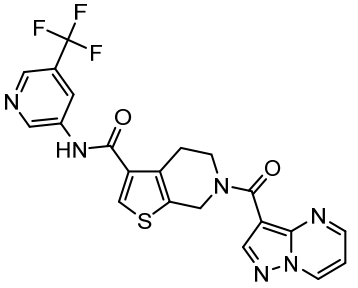
17		6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
21		6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-N-(6-(trifluorometil)pirimidina-4-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
28		6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
29		6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

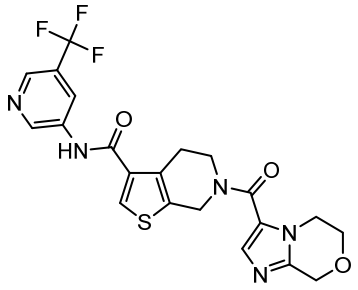
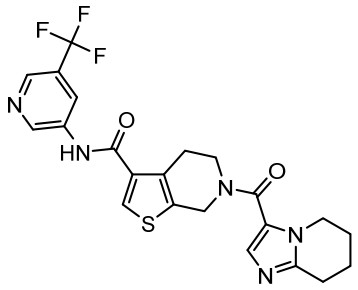
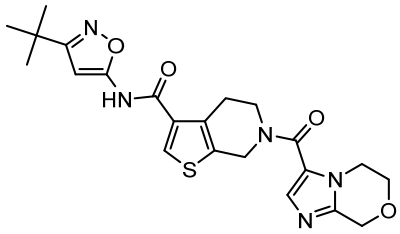
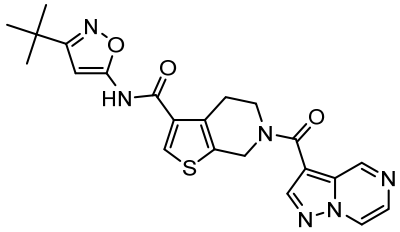
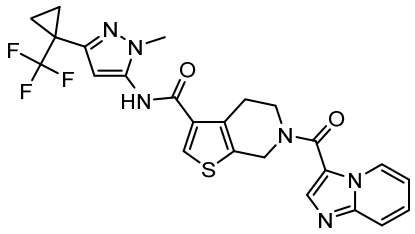
30		6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-N-(4-(trifluorometil)pirimidina-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
33		N-(5-*(tert*-butil)isoxazol-3-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
34		N-(3-*(tert*-butil)isoxazol-5-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
35		N-(3-ciclobutil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

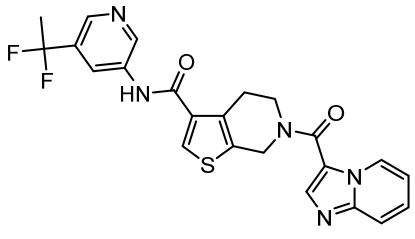
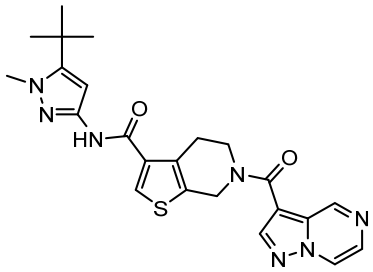
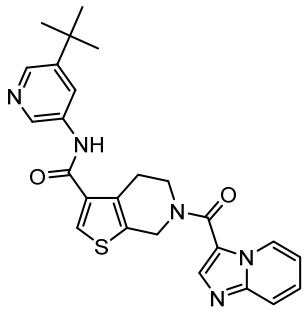
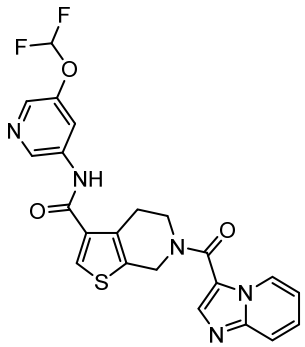
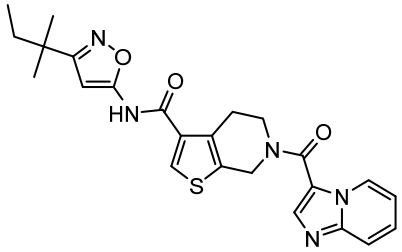
36		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
37		N-(2-(*tert*-butil)piridin-4-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
38		N-(3-(*tert*--butil)-1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
39		6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonyl)-N-(1-metil-3-propyl-1H-pyrazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
40		N-(3-(*tert*--butil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

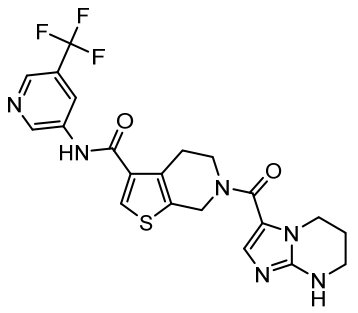
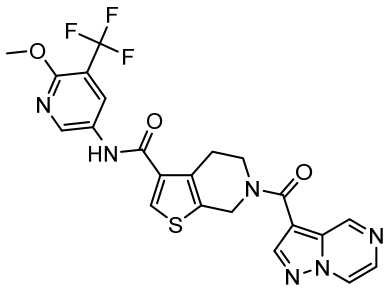
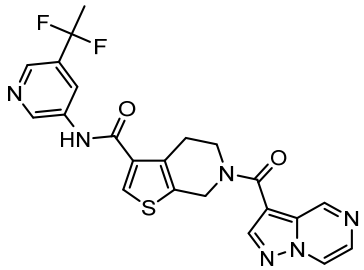
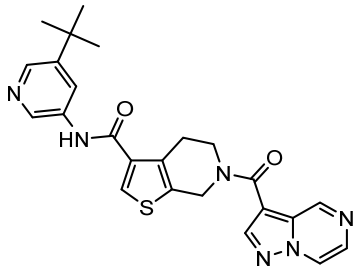
41		N-(1-bencil-3-(*tert*-butil)-1H-pirazol-5-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotien[2,3-c]piridina-3-carboxamida
42		N-(3-(*tert*-butil)-1-etil-1H-pirazol-5-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
43		6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-N-(3-isobutil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
47		N-(4-(*tert*-butil)oxazol-2-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
64		N-(3-(*tert*-butil)-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-5-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

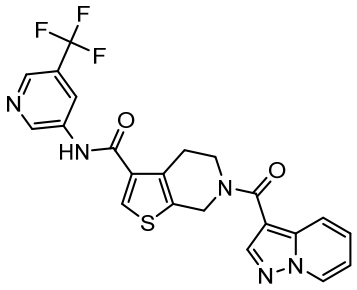
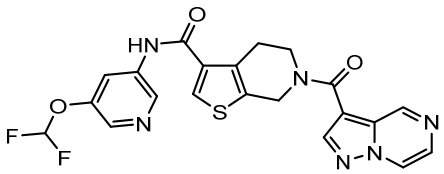
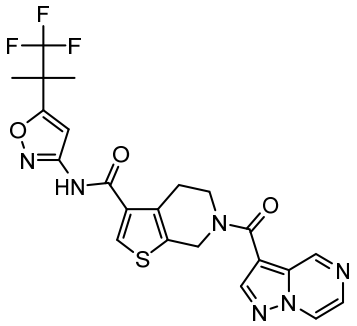
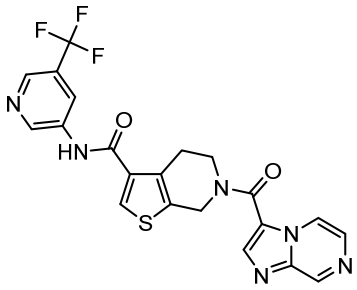
79		N-(3-(*tert*-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(7-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotien[2,3-c]piridina-3-carboxamida
80		N-(3-(*tert*-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(6-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotien[2,3-c]piridina-3-carboxamida
81		N-(3-(*tert*--butil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
82		N-(3-(*tert*-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

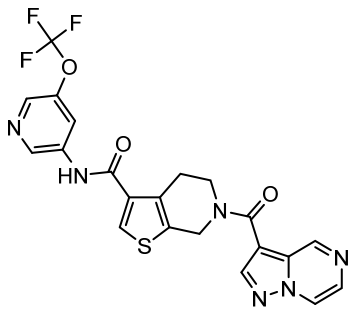
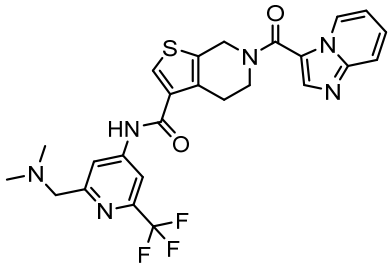
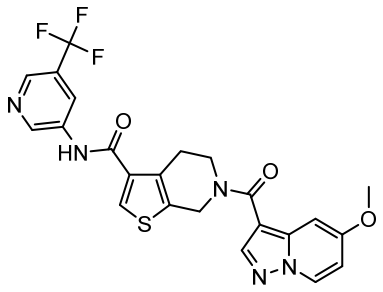
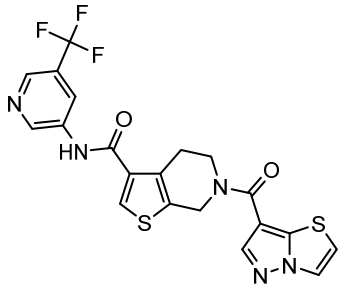
83		N-(3-(*tert*-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
99		N-(3-(*tert*-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrotien[2,3-c]piridina-3-carboxamida
108		6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonilo)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
109		6-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonilo)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

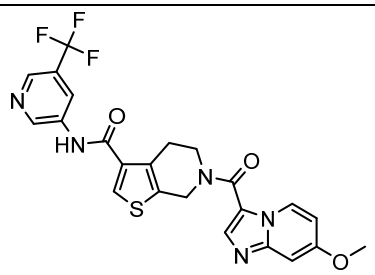
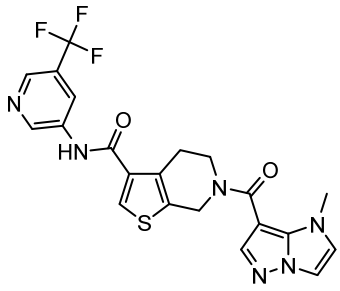
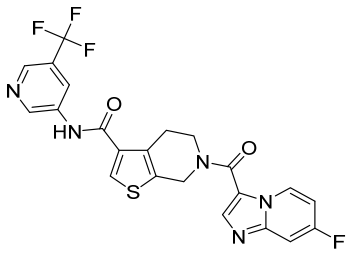
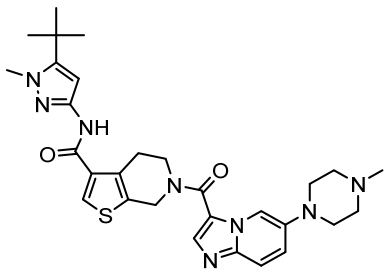
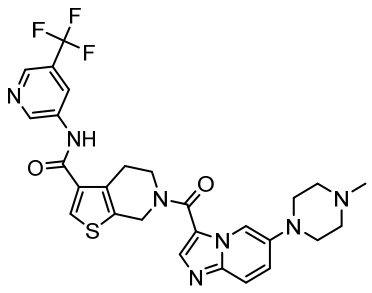
110		6-(5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina-3-carbonilo)-N-(5-(trifluoro metil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
111		6-(5,6,7,8-tetrahidro imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrothieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
112		N-(3-(*tert*-butyl)isoxazol-5-il)-6-(5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazine-3-carbonyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]piridina-3-carboxamide
113		N-(3-(*tert*--butil)isoxazol-5-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
114		6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-N-(1-metil-3-(1-(trifluorometil)ciclopropilo)-1H-pirazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

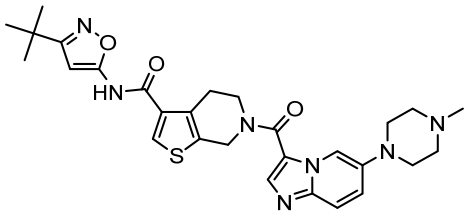
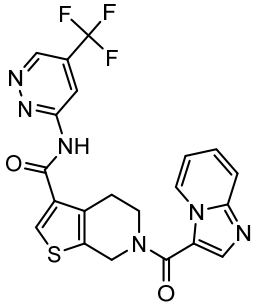
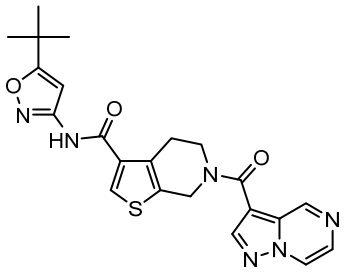
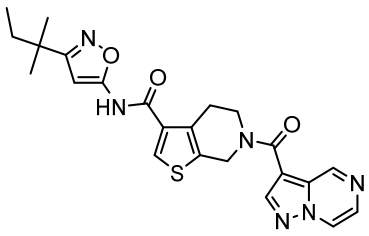
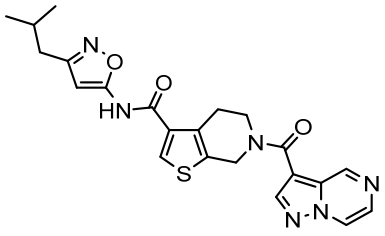
115		N-(5-(1,1-difluoroetil)piridina-3-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
116		N-(5-(*tert*-butil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(pirazol[1,5-a]pirazina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
117		N-(5-(*tert*-butil)piridin-3-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida
118		N-(5-(difluorometoxi) piridina-3-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
119		6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-N-(3-(*tert*--pentil)isoxazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

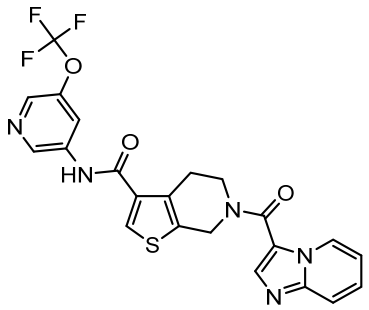
120		6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidina-3-carbonilo)-N-(5-(trifluorometil)piridina-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
121		N-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridina-3-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
122		N-(5-(1,1-difluoroetil)piridina-3-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
123		N-(5-(*tert*-butil)piridin-3-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

124		6-(pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonilo)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
125		N-(5-(difluorometoxi)piridina-3-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
126		6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonilo)-N-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
127		6-(imidazo[1,2-a]pirazina-3-carbonilo)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

128		6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonilo)-N-(5-(trifluorometoxi)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
129		N-(2-((dimetilamino)metil)-6-(trifluorometil)piridina-4-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
140		6-(5-metoxipirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonilo)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
141		6-(pirazolo[5,1-b]tiazol-7-carbonilo)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

142		6-(7-metoxiimidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-N-(5-(trifluorometil)piridina-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotien[2,3-c]piridina-3-carboxamida
143		6-(1-metil-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carbonilo)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
144		6-(7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
145		N-(5-(*tert*--butil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
165		6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

168		N-(3-(*tert*-butil)isoxazol-5-il)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
173		6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-N-(5-(trifluorometil)piridazin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
175		N-(5-(*tert*--butil)isoxazol-3-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
179		N-(3-(*tert*--butil)isoxazol-5-il)-6-(pirazol[1,5-a]pirazina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida
183		N-(3-isobutilisoxazol-5-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

186		6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonilo)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), donde **Rx**, **Ry** y **Rz** son H.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), donde **Rx** es H, **Ry** es metilo, **Rz** es H

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), donde **Rx** es metilo, **Ry** es H, **Rz** es H

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), donde **Rx** es H, **Ry** es metilo **Rz** es metil.

Se entiende claramente que cualquier compuesto de la presente invención puede estar comprendido en más de una fórmula general. Por ejemplo, y a mero título enunciativo, un compuesto que tiene R_1 en el que X' puede estar comprendido en la fórmula (Ia) y la fórmula (Iab).

Los compuestos de la invención, incluidos todos los compuestos que se presentan arriba, pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles con los siguientes métodos y procedimientos generales o con procesos ligeramente modificados fácilmente disponibles para los expertos en la técnica. Aunque en el presente documento se puede mostrar o describir una realización particular de la presente invención, los expertos en la técnica reconocerán que pueden obtenerse todas las realizaciones o aspectos de la presente invención utilizando los métodos descritos en el presente documento o bien otros métodos, reactivos y materiales de partida conocidos. Cuando se indican las condiciones de proceso típicas o preferentes (es decir, temperaturas de reacción, tiempos de reacción, relaciones molares de los reactivos,

disolventes, presiones, etc.), también pueden utilizarse otras condiciones del proceso, a menos que se indique lo contrario. Aunque las condiciones óptimas de reacción pueden variar en función de los reactivos o disolventes particulares utilizados, dichas condiciones pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

En algunos casos, generalmente grupos protectores conocidos (PG) podrían emplearse cuando se necesiten para enmascarar o proteger porciones sensibles o reactivas de conformidad con los principios generales de la química (grupo protector en síntesis orgánicas, 3.ª ed. T. W. Greene, P. G. M. Wuts)

Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención han resultado sorprendentemente eficaces para inhibir los receptores DDR1 y DDR2. Favorablemente, la inhibición de los receptores DDR1 y DDR2 puede dar como resultado un tratamiento eficaz de las enfermedades o afección donde los receptores DDR involucrados.

A este respecto, ahora se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención tienen una potencia farmacológica antagonista expresada como constante de inhibición Ki sobre DDR1 y DDR2 menor o igual que 80 nM, como se muestra en la presente parte experimental. Preferentemente, los compuestos de la presente invención tienen una Ki en DDR1 y DDR2 menor que 50 nM. Aún más preferentemente, los compuestos de la presente invención tienen una Ki en DDR1 y DDR2 menor que 25 nM.

Además, ha resultado que los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención tiene afinidad tanto por los receptores DDR1 y DDR2 como por la actividad inhibitoria contra los receptores DDR1 y DDR2 por debajo de aproximadamente 80 nM respectivamente en el ensayo de unión (expresado como Ki) y el ensayo basado en células (expresado como IC50), como se muestra en la presente parte experimental. Preferentemente, los compuestos de la presente invención tienen una Ki y/o una IC50 en los receptores DDR1 y DDR2 menor que 50 nM. Aún más preferentemente, los compuestos de la presente

invención tienen una Ki y/o una IC50 en los receptores DDR1 y DDR2 menor que 25 nM.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) según cualquiera de las realizaciones divulgadas arriba para usar como medicamento.

En una realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o a sales farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección asociada a la disfunción de DDR.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I) conforme se describe arriba en la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos asociados a la disfunción de DDR.

En una realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) o a una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección asociada al mecanismo del receptor DDR. En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I) útil para la prevención y/o tratamiento de la fibrosis y/o enfermedades, trastornos o afecciones que implican fibrosis.

Los términos “fibrosis” o “trastorno fibrosante”, tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a afecciones que se asocian con la acumulación anormal de células y/o fibronectina y/o colágeno y/o el aumento del reclutamiento de fibroblastos e incluyen, a mero título enunciativo, la fibrosis de órganos o tejidos individuales, tales como el corazón, el riñón, el hígado, las articulaciones, el pulmón, el tejido pleural, el tejido peritoneal, la piel, la córnea, la retina, el aparato locomotor y el tubo digestivo.

Preferentemente, los compuestos de la fórmula (I) conforme se describe arriba son útiles para el tratamiento y/o la prevención de fibrosis, tal como la fibrosis pulmonar, la fibrosis pulmonar idiopática (IPF), la fibrosis hepática, la fibrosis renal, la fibrosis ocular, la fibrosis cardíaca, la fibrosis arterial y la esclerosis sistémica.

Más preferentemente, los compuestos de la fórmula (I) conforme se describe arriba son para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.

En un aspecto, la invención también se refiere a un método para la prevención y/o el tratamiento de trastornos asociados a los mecanismos de los receptores DDR, dicho método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) conforme se describe arriba.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) conforme se describe arriba para el tratamiento de trastornos asociados al mecanismo de los receptores DDR.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I) conforme se describe arriba en la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos asociados con el mecanismo de DDR.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno o afección asociada a la disfunción de los receptores DDR 1 y 2, dicho método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) conforme se describe arriba.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) conforme se describe arriba para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada a la disfunción de los receptores DDR 1 y 2.

Como se usa en el presente documento, “cantidad eficaz” en referencia a un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este u otro agente farmacéuticamente activo significa una cantidad del compuesto suficiente para tratar la afección del paciente, pero lo suficientemente baja como para evitar los efectos secundarios graves y, sin embargo, un experto lo puede determinar de manera rutinaria.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar una vez o según un esquema posológico donde se administra una cantidad de dosis en intervalos

variados durante un periodo determinado. En general, la administración diaria puede variar según la vía de administración elegida.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) según cualquiera de sus realizaciones en mezcla con por lo menos uno o más de un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica de compuestos de la fórmula (I) en mezcla con uno o más de un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, aquellos descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., NY, EE. UU.

La administración de los compuestos de la invención y sus composiciones farmacéuticas puede llevarse a cabo según las necesidades del paciente, por ejemplo, por vía oral, nasal, parenteral (subcutánea, intravenosa, intramuscular, esternal y por infusión) y por inhalación.

Preferentemente, los compuestos de la presente invención se administran por vía oral o por inhalación.

En una realización preferente, la composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) es una forma farmacéutica oral sólida, tales como comprimidos, cápsulas de gelatina, comprimidos oblongos, gránulos, pastillas y polvos a granel.

En una realización, la composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) es un comprimido.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o combinados con varios transportadores farmacéuticamente aceptables, diluyentes (tales como sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes conocidos, incluidos agentes de suspensión, solubilizadores, amortiguadores, aglutinantes, desintegrantes, conservantes, colorantes, saborizantes, lubricantes, entre otros.

En otra realización, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) es una forma farmacéutica oral líquida, tales como soluciones

acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires. Dichas formas farmacéuticas líquidas también pueden contener diluyentes inertes conocidos adecuados, tales como agua y excipientes conocidos adecuados tales como conservantes, humectantes, endulzantes, colorantes, así como agentes para la emulsificación y/o la suspensión de los compuestos de la invención.

En otra realización, la composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) es una preparación inhalable, tales como polvos inhalables, aerosoles dosificadores que contienen propelentes o formulaciones inhalables sin propelentes.

Para la administración como un polvo seco, se pueden usar los inhaladores de dosis única o de varias dosis conocidos de la técnica anterior. En el caso de que se pueda llenar el polvo en gelatina, plástico u otras cápsulas, cartuchos o blísteres o en un reservorio.

Un diluyente o un transportador químicamente inerte a los compuestos de la invención, p. ej., lactosa o cualquier otro aditivo adecuado para mejorar la fracción respirable se puede agregar a los compuestos en polvo de la invención.

Los aerosoles de inhalación que contienen gases propulsores tales como hidrofluoroalcanos pueden contener los compuestos de la invención ya sea en solución o en forma dispersa. Las formulaciones impulsadas por propulsores también pueden contener otros ingredientes tales como cosolventes, estabilizadores y opcionalmente otros excipientes.

Las formulaciones inhalables exentas de propulsores que comprenden los compuestos de la invención pueden presentarse en forma de soluciones o suspensiones en un medio acuoso, alcohólico o hidroalcohólico y se pueden administrar mediante nebulizadores de chorro o ultrasónicos conocidos de la técnica anterior o nebulizadores de rocío suave.

Los compuestos de la invención pueden administrarse como único agente activo o en combinación con otros principios activos farmacéuticos.

Las dosis de los compuestos de la invención dependen de uno o más de una serie de factores que incluyen, entre otros, la enfermedad concreta que se va a

tratar, la gravedad de los síntomas, la vía de administración y otros aspectos parecidos.

La invención también se dirige a un dispositivo que comprende una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) según la invención, en forma de un inhalador de polvo seco de dosis única o múltiple o un inhalador de dosis medida.

Todos los grupos preferentes o realizaciones descritas anteriormente para los compuestos de la fórmula (I) pueden combinarse entre sí y aplicarse también *mutatis mutandis*.

Los compuestos de la invención, incluidos todos los compuestos que se presentan arriba, pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles con los siguientes métodos y procedimientos generales o con procesos ligeramente modificados fácilmente disponibles para los expertos en la técnica. Aunque en el presente documento se puede mostrar o describir una realización particular de la presente invención, los expertos en la técnica reconocerán que pueden obtenerse todas las realizaciones o aspectos de la presente invención utilizando los métodos descritos en el presente documento o bien otros métodos, reactivos y materiales de partida conocidos. Cuando se indican las condiciones de proceso típicas o preferentes (es decir, temperaturas de reacción, tiempos de reacción, relaciones molares de los reactivos, disolventes, presiones, etc.), también pueden utilizarse otras condiciones del proceso, a menos que se indique lo contrario. Aunque las condiciones óptimas de reacción pueden variar en función de los reactivos o disolventes particulares utilizados, dichas condiciones pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

Así, los procesos descritos a continuación que se informan en los siguientes esquemas no deben considerarse como una limitación del alcance de los métodos sintéticos disponibles para la preparación de los compuestos de la invención.

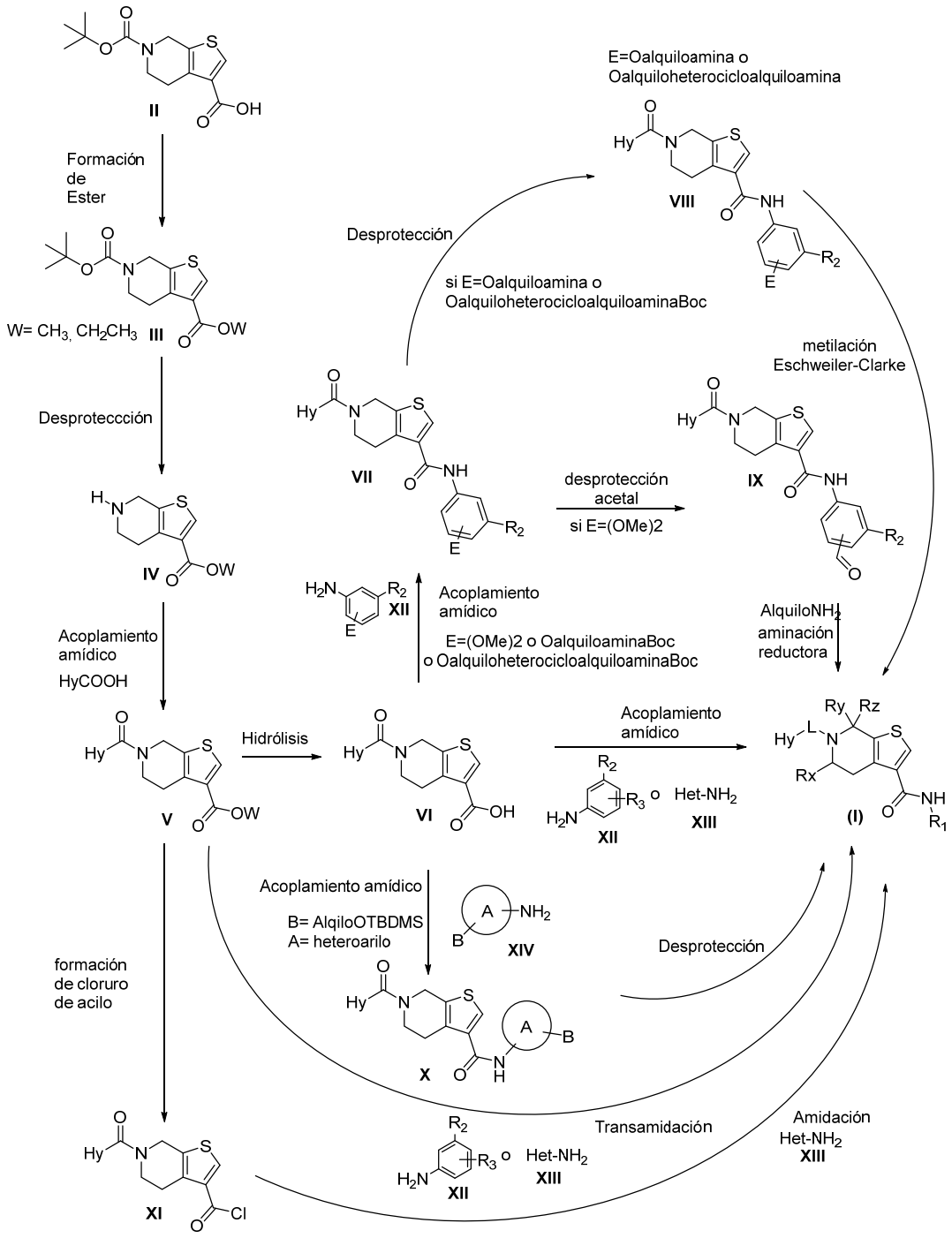
Los compuestos de la fórmula (I), incluidos todos los compuestos o por lo menos

uno de los que se enumeran arriba, en general se pueden preparar según el procedimiento descrito en detalle en los esquemas que se muestran a continuación, en general mediante métodos conocidos.

En una primera realización de la presente invención, los compuestos de la fórmula (I) donde R_1, Rx, Ry, Rz, L y Hy son como se definen más arriba, pueden prepararse como se describe en el Esquema 1.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse según el Esquema 1 como se describe después, proporcionando al menos una ruta sintética no limitante para la preparación de todos los ejemplos.

Esquema 1


II
Formación de Ester
W= CH3, CH2CH3 III
Desprotección
IV
Acoplamiento amídico
HyCOOH
V
Hidrólisis
VI
Acoplamiento amídico
B= AlqiloOTBDMS
A= heteroarilo
XIV
X
formación de cloruro de acilo
XI
Transamidación
Het-NH2
XIII
XII
Desprotección
si E=Oalquiloamina o OalquiloheterocicloalquiloaminaBoc
E=Oalquiloamina o Oalquiloheterocicloalquiloamina
VIII
VII
desprotección acetal
si E=(OMe)2
IX
metilación Eschweiler-Clarke
Acoplamiento amídico
E=(OMe)2 o OalquiloaminaBoc o OalquiloheterocicloalquiloaminaBoc
AlquiloNH2
aminación reductora
(I)
Amidación
Het-NH2
XIII

Según el esquema 1, el intermedio III puede prepararse siguiendo una síntesis de un solo paso a partir del intermedio II, en condiciones adecuadas de formación de ésteres en presencia de un agente alquilante, como el yoduro de metilo, con una base inorgánica, como el carbonato de cesio, en un solvente orgánico adecuado, como DMF, y a una temperatura generalmente en torno a la temperatura ambiente durante un tiempo que va desde unas horas hasta la noche. El intermedio III puede convertirse en el intermedio IV por desprotección de una amina protegida por BOC en condiciones ácidas, tal como cloruro de hidrógeno acuoso concentrado o cloruro de hidrógeno en dioxano, en un solvente adecuado, por ejemplo etanol o éter dietílico, a temperatura ambiente.
El intermedio V puede prepararse siguiendo una síntesis de un solo paso a partir del intermedio IV y el ácido carboxílico adecuado, en condiciones adecuadas de acoplamiento amídico, en presencia de un agente que active el ligando del ácido carboxílico, tal como TBTU o HATU o T3P, en presencia de una base orgánica tal como DIPEA o TEA, en un solvente orgánico adecuado tal como DCM o DMF, y a una temperatura generalmente alrededor de la temperatura ambiente. La amidación directa de los ésteres (transamidación) puede llevarse a cabo entre el Intermedio V y el Intermedio XII o XIII para obtener compuestos de fórmula (I), mediante por ejemplo butilitio como promotor en un solvente orgánico adecuado como THF o Dioxano, a una temperatura que oscila entre -78 °C y la temperatura ambiente durante unas horas. En un enfoque diferente, el intermedio V puede convertirse en el intermedio VI por hidrólisis en condiciones básicas utilizando, por ejemplo, hidróxido de sodio acuoso en un solvente adecuado, por ejemplo metanol, a temperatura ambiente durante unas horas. Posteriormente, el intermedio VI reacciona con el intermedio XII u XIII , en condiciones adecuadas de acoplamiento amídico, en presencia de un agente que active el ligando de ácidos carboxílicos, tal como TBTU o HATU o T3P, para su posterior reacción con aminas en presencia de una base orgánica tal como DIPEA o TEA, en un solvente orgánico adecuado tal como DCM o DMF, y a una temperatura generalmente alrededor de la temperatura ambiente durante un tiempo que va

desde unas pocas horas hasta toda la noche.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse mediante amidación a partir del intermedio VI en presencia de TCFH y 1-metilimidazol para obtener el intermedio de acilimidazolinio activado transitoriamente que reacciona con la amina apropiada XII o XIII en un solvente como DMF, a RT. En un enfoque diferente, los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse a partir del intermedio VI en presencia de un reactivo clorante apropiado, tal como $POCl_3$ o cloruro de tionilo en un solvente como la piridina, a 5 °C, para obtener el correspondiente cloruro de acilo que se trata directamente con la amina apropiada XII o XIII en Py a RT.

Compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse mediante la formación de cloruro de acilo a partir del intermedio VI en presencia de cloruro de tionilo a 50 °C, seguido de una reacción con XXIII en presencia de una base adecuada tal como LiHMDS, en un solvente adecuado tal como DCM, a una temperatura de -78 °C.

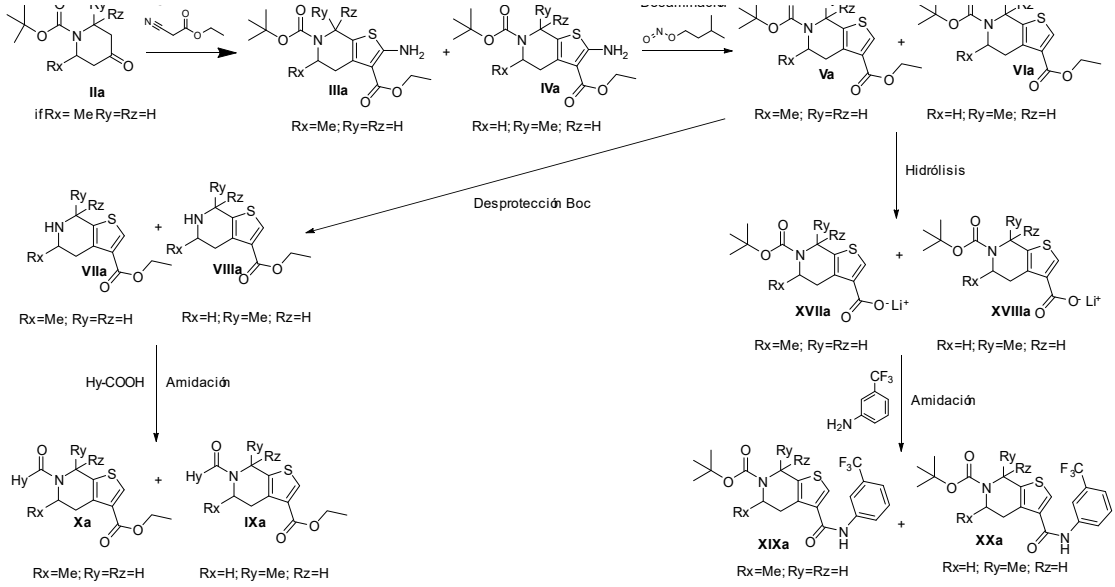
El intermedio VI puede convertirse en el intermedio X mediante un acoplamiento amídico con el intermedio XIV siguiendo las condiciones descritas arriba, y posteriormente puede convertirse en los compuestos de la fórmula (I) realizando la desprotección del grupo sililo en condiciones de desprotección adecuadas, tal como HCl o TFA en un solvente adecuado, tal como MeOH o THF, en RT.

En un enfoque diferente, el intermedio VII puede prepararse a partir del intermedio VI realizando un acoplamiento amídico con el intermedio XII, siguiendo las condiciones descritas arriba, y someterse sucesivamente a la desprotección de la amina protegida por BOC, siguiendo las condiciones descritas arriba, y realizando un metilado final aplicando las condiciones de reacción de Eschweiler-Clarke para obtener los compuestos de fórmula (I). En un enfoque diferente, el intermedio VII puede convertirse en el intermedio IX realizando la desprotección del grupo acetal utilizando un ácido adecuado tal como el TFA en un solvente adecuado como el DCM a temperatura ambiente. El intermedio IX puede transformarse en los compuestos de la fórmula (I) con la

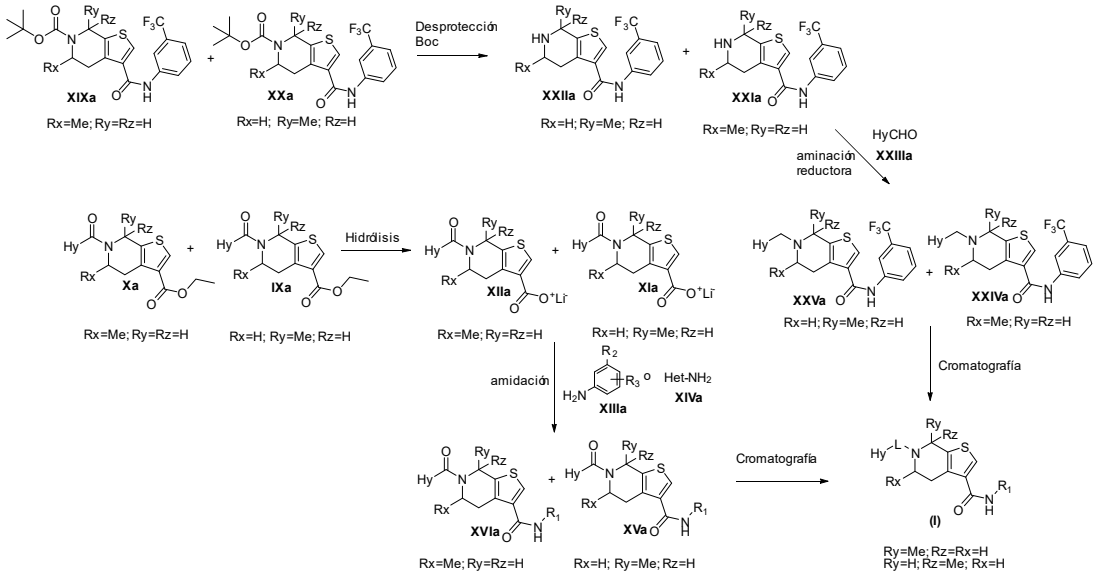
alquilamina adecuada aplicando condiciones de aminación reductora con un agente reductor adecuado, tal como $Na(OAc)_3BH$ or $NaCNBH_3$, en un solvente adecuado, tal como DCM o EtOH, en presencia de un ácido, tal como el ácido acético, y un agente coordinador, tal como el tetrahidroisopropóxido de titanio, a temperatura ambiente.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse según los esquemas 2a y 2b.

Esquema 2a



Esquema 2b

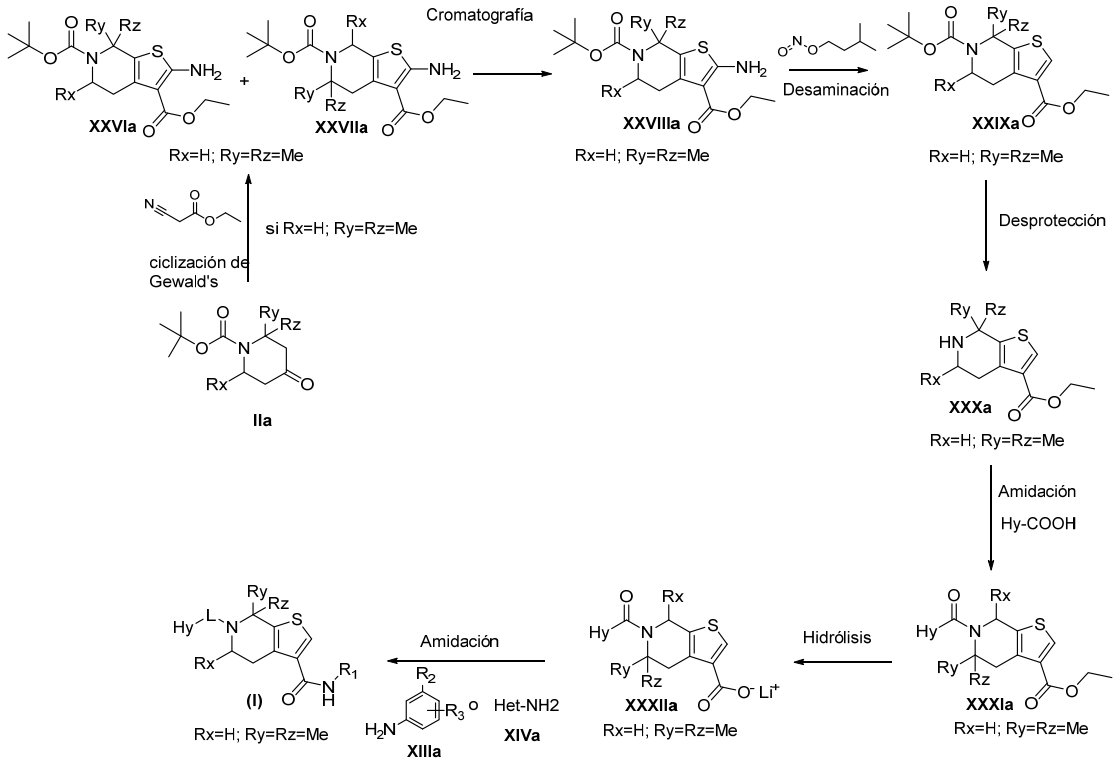


Según el esquema 2a, puede prepararse una mezcla de los intermedios IIIa y IVa a partir del intermedio IIa siguiendo las condiciones de ciclización multicomponente de Gewald con 2-cianoacetato de etilo utilizando una fuente de azufre adecuada, tal como azufre, en un solvente adecuado, tal como EtOH, a reflujo. Puede obtenerse una mezcla de los intermedios VIIa y VIIIa aplicando condiciones de desaminación a una mezcla de los intermedios IIIa y IVa utilizando el agente de diazotización apropiado, como isoamilnitrito o isopropilnitrito, en un solvente adecuado, como THF o acetonitrilo, a una temperatura que oscila entre 0 °C y reflujo, seguida de la desprotección del grupo BOC en condiciones ácidas, tales como cloruro de hidrógeno concentrado o cloruro de hidrógeno en dioxano, en un solvente adecuado, por ejemplo etanol o éter dietílico, a temperatura ambiente. Una mezcla de los intermedios IXa y Xa puede prepararse a partir de una mezcla de los intermedios VIIa y VIIIa con el ácido carboxílico apropiado aplicando condiciones de acoplamiento amídico en presencia de un agente que active el socio del ácido carboxílico, tal como TBTU o HATU o T3P, con una base orgánica, tal como DIPEA o TEA, en un solvente orgánico adecuado, como DCM o DMF, y a una temperatura generalmente alrededor de RT. La mezcla de intermedios Xa y IXa puede someterse a hidrólisis utilizando una base inorgánica adecuada, tal como NaOH o LiOH acuosos, en

un solvente adecuado, tal como MeOH o EtOH, a temperatura ambiente, seguido de las condiciones de acoplamiento amídico descritas arriba sobre la mezcla de intermedios XIIa y XIa con una amina adecuada XIIIa o XIVa. Los compuestos de la fórmula (I) pueden aislarse a partir de la mezcla de intermedios XVIa y XVa realizando una cromatografía en columna utilizando la fase estacionaria apropiada, como gel de sílice, con la fase móvil adecuada, tal como agua/acetonitrilo o DCM/MeOH o Hex/AcOEt. En un enfoque diferente, la mezcla de intermedios Va y VIa puede convertirse en la mezcla de intermedios XVIIa y XVIIIa aplicando condiciones de hidrólisis utilizando una base inorgánica apropiada, tal como NaOH, en un solvente adecuado, tal como EtOH, a temperatura ambiente. La mezcla de intermedios XVIIa y XVIIIa puede convertirse en la mezcla de intermedios XIXa y XXIIa realizando un acoplamiento amídico siguiendo las condiciones descritas arriba, seguido de la desprotección del grupo BOC utilizando las condiciones descritas arriba. La mezcla de intermedios XXVIa y XXVa puede obtenerse realizando una aminación reductora utilizando el aldehído apropiado XXIIIa con un agente reductor adecuado, tal como $Na(OAc)_3BH$ or $NaCNBH_3$, en un solvente adecuado, tal como DCM o EtOH, en presencia de un ácido, tal como ácido acético, y un agente coordinador, tal como tetrahidroisopropóxido de titanio, a temperatura ambiente.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según el Esquema 3.

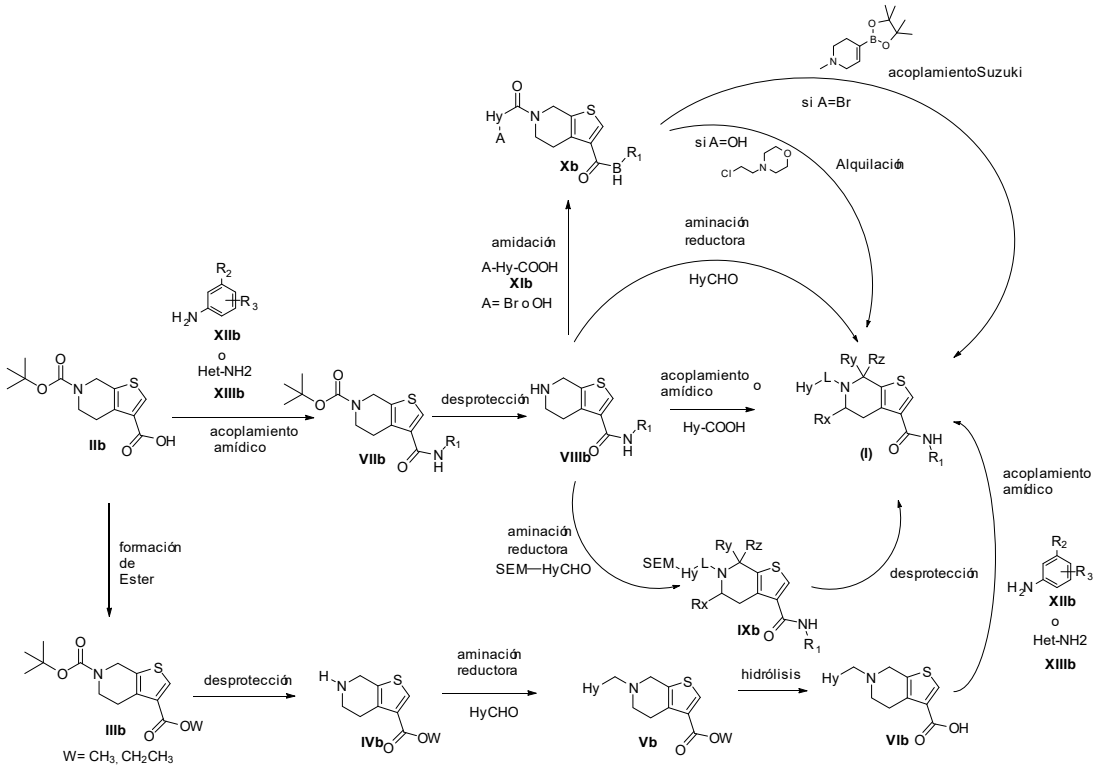
Esquema 3



Según el esquema 3, el Intermedio XXVIIIa puede obtenerse a partir del compuesto IIa por medio de las condiciones de ciclización multicomponente de Gewald con 2-cianoacetato de etilo y una fuente de azufre adecuada, tal como azufre, en un solvente adecuado, tal como EtOH a reflujo, seguido de la cromatografía en columna adecuada con la fase estacionaria adecuada, tal como gel de sílice, con la fase móvil adecuada, tal como agua/acetonitrilo o DCM/MeOH o Hex/AcOEt. El Intermedio XXVIIIa puede convertirse en el compuesto de fórmula (I) por medio de desaminación, seguida de desprotección del BOC, amidación con el ácido adecuado, hidrólisis del éster etílico y amidación final con la amina XIIIa o XIVa adecuada, de acuerdo con las condiciones descritas en el Esquema 2b.

En una realización preferida más, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según el Esquema 4.

Esquema 4



Según el Esquema 4, el Intermedio IIIb puede prepararse mediante una síntesis de un solo paso a partir del Intermedio IIb, en condiciones adecuadas para la formación de ésteres en presencia de un agente alquilante, tal como yoduro de metilo, con una base inorgánica, tal como carbonato de cesio, en un solvente orgánico adecuado, tal como DMF, y a una temperatura generalmente alrededor de la TA durante un tiempo que varía de unas pocas horas hasta toda la noche. El Intermedio IIIb puede convertirse en el Intermedio IVb mediante desprotección de una amina protegida con BOC en condiciones ácidas, tales como cloruro de hidrógeno concentrado o cloruro de hidrógeno en dioxano, en un solvente adecuado, por ejemplo, etanol o dietiléter, a temperatura ambiente y posteriormente convertirse en el Intermedio Vb al aplicar la condición de aminación reductiva en presencia de un aldehído adecuado, con un agente reductor adecuado, tal como $Na(OAc)_3BH$ o $NaCNBH_3$, en un solvente adecuado, tal como DCM o EtOH, en presencia de un ácido, tal como ácido

acético, a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse por medio de una hidrólisis del Intermedio Vb con una base adecuada, tal como NaOH o LiOH, en un solvente adecuado, tal como MeOH o EtOH, seguida de un acoplamiento de amida con el Intermedio XIIb o XIIIb correspondiente, en condiciones adecuadas para el acoplamiento de amida, en presencia de un agente que active la contraparte de ácido carboxílico tal como TBTU o HATU o T3P, con una base orgánica tal como DIPEA o TEA, en un solvente orgánico adecuado tal como DCM o DMF, y a una temperatura generalmente alrededor de la TA. Alternativamente, pueden obtenerse compuestos de fórmula (I) a partir de un Intermedio VIb en presencia de un reactivo de cloración adecuado, tal como cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, en un solvente tal como piridina, a 5 °C, para obtener el cloruro de acilo correspondiente que puede tratarse directamente con la amina XIIb o XIIIb adecuada en Py a temperatura ambiente.

En un método diferente, el Intermedio VIIb puede prepararse a partir del Intermedio IIb por medio de un acoplamiento de amida en las condiciones descritas anteriormente, o mediante la reacción del Intermedio IIb en presencia de TCFH y 1-metilimidazol para dar el intermedio de acilimidazolinio activado transitorio que puede hacerse reaccionar con la amina XIIb o XIIIb adecuada en un solvente adecuado tal como DMF, a TA. Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir del Intermedio VIIb después de la desprotección del grupo BOC, seguido de acoplamiento de amida en las condiciones adecuadas descritas anteriormente con el ácido carboxílico adecuado.

De otra manera, el Intermedio VIIb puede convertirse en el Intermedio IXb por medio de aminación reductiva de acuerdo con las condiciones adecuadas descritas anteriormente, con el aldehído adecuado protegido con SEM. Para los expertos en la materia quedará claro que en el caso de que el aldehído contenga una porción que pueda interferir con la reacción, dicha porción necesitaría protegerse. Si a un Intermedio IXb se le aplican condiciones de desprotección de SEM, mediante un ácido adecuado, tal como ácido acético, en un solvente

adecuado, tal como DMF, a temperatura ambiente, pueden obtenerse compuestos de fórmula (I).

En un método diferente, el Intermedio VIIIb puede convertirse en el Intermedio Xb por medio de un acoplamiento de amida, de acuerdo con las condiciones descritas anteriormente, con el Intermedio XIb, que puede transformarse en compuestos de fórmula (I) mediante alquilación con una base inorgánica adecuada, tal como carbonato de potasio, en un solvente adecuado tal como DMF, con el haloalquilo adecuado, tal como cloroetilmorfolina. Alternativamente, pueden obtenerse compuestos de fórmula (I) a partir del Intermedio Xb al aplicar condiciones de acoplamiento de Suzuki con una base inorgánica adecuada, tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, un catalizador adecuado, tal como $Pd(dppf)Cl_2$, en un solvente orgánico adecuado, tal como DMF o DMA, a 100 °C, con el reactivo de boro adecuado, tal como 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

De otra manera, los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse a partir del Intermedio VIIa al aplicar las condiciones de acoplamiento de amida descritas anteriormente, con el ácido adecuado. Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir del Intermedio VIIIb por medio de una aminación reductora con el aldehído adecuado y un agente reductor adecuado, tal como $Na(OAc)_3BH$ o $NaCNBH_3$, en un solvente adecuado, tal como DCM o EtOH, en presencia de un ácido, tal como ácido acético, y un agente de coordinación, tal como tetrahidroisopropóxido de titanio, a temperatura ambiente.

Los varios aspectos de la invención que se describen en esta solicitud se ilustran mediante los siguientes ejemplos, que de ninguna manera están destinados a limitar la invención.

PREPARACIONES DE PRODUCTOS INTERMEDIOS Y EJEMPLOS

Los nombres químicos de los compuestos se generaron con lo nomenclatura orgánica IUPAC (Structure To Name Place IUPAC Name) por PerkinElmer ChemDraw Professional 19.1.1.21. Todos los reactivos, cuya síntesis no se describe en la parte experimental, están disponibles comercialmente o son

compuestos conocidos o pueden formarse a partir de compuestos conocidos por medio de procedimientos conocidos por una persona experta en la técnica.

En los procedimientos que siguen, algunos de los materiales de partida se identifican mediante un número “Intermedio” o “Ejemplo” con indicaciones en el número de paso. Esto se proporciona meramente para ayudar al experto.

Un procedimiento “similar” o “análogo” significa que tal procedimiento puede implicar variaciones menores, por ejemplo, temperatura de reacción, cantidad de reactivo/solvente, tiempo de reacción, condiciones de tratamiento o condiciones de purificación cromatográfica.

ABREVIATURA. SIGNIFICADO

ACN = acetonitrilo; Et_2O = dietiléter; DCM = diclorometano; DMF = *N,N*-dimetilformamida; CPME = éter metílico de ciclopentilo; AcOEt = acetato de etilo; EtOH = etanol; MeOH = metanol; THF = tetrahidrofurano; HCOOH = ácido fórmico; FA = ácido fórmico; AcOH = ácido acético; TFA = ácido trifluoroacético; DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina; TEA = trietilamina; Py = piridina; Boc_2O = dicarbonato de di-*tert*-butilo; HATU = hexafluorofosfato de (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metaniminio; TBTU = tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio; T3P = anhídrido del ácido propanofosfónico; HOBt = 1-hidroxibenzotriazol hidrato; TCFH = hexafluorofosfato de cloro-N,N,N′,N′-tetrametilformamidinio; n-BuLi = n-butillitio; XPhos Pd G3 = metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II); Xphos Pd G2 = cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II); Xphos = 2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenilo; TA = temperatura ambiente; FCC = cromatografía en columna ultrarrápida; MeOH-d_4 = metanol deuterado; DMSO-d_6 = sulfóxido de dimetilo deuterado; $CDCl_3$ = cloroformo deuterado; ACN-d_3 = acetonitrilo deuterado; NMR = resonancia magnética nuclear; LC-MS = cromatografía líquida/espectrometría de masa; ESI = ionización por electrorociado; Prep HPLC = cromatografía líquida de alta resolución preparativa; SCX = intercambio

catiónico fuerte; SM = material de partida; DP = producto deseado; peso = peso; e.e. = exceso enantiomérico; SEM-Cl = cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo; PyBOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio; $Pd_2(dba)_3$ = tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0); $NaBH_3CN$ = cianoborohidruro de sodio; Pd-PEPPSI(TM)-IPent = [1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)dicloropaladio(II); $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ = **[**1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano; BINAP = 2,2′-bis(difenilfosfino)-1,1′-binaftaleno; XantPhos = 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno.

Detalles experimentales generales

Caracterización mediante NMR

Los espectros de ^1H NMR se registraron en un espectrómetro Varian MR-400 a 400 MHz (frecuencia protónica), equipado con: una bobina de gradiente Z autoprotegida para cabezal de sonda de banda ancha 1H/nX de 5 mm para detección inversa, unidad del canal de bloqueo digital de deuterio, unidad de detección digital de cuadratura con cambio de frecuencia de desplazamiento del transmisor o en un Bruker Avance III HD de 400 MHz o en un Bruker Fourier de 300 MHz. Los corrimientos químicos se informan como valores δ en ppm con respecto al tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Las constantes de acoplamiento (valores J) se proporcionan en hercios (Hz) y las multiplicidades se informan por medio de las siguientes abreviaturas (s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, dd = doblete de doblete, dt = doblete de triplete, m = multiplete, br = ancho, nd = no determinado).

En algunos casos, las señales NH del enlace amida o enlace amina (protones intercambiables) no son visibles.

En unos pocos casos, algunas señales podrían estar enmascaradas bajo la señal del agua o bajo la señal del DMSO u otros solventes residuales.

Métodos Analíticos de LC/UV/MS

Se estima que los tiempos de retención de LC/MS se ven afectados por un error experimental de ± 0,5 min.

Método 1: Columna CSH C18 de Acquity, 50 mm x 2,1 mm 1,7 µm, mantenida a 40 °C; fase móvil: Eluyente B (ACN/agua 95:5 + 0,05% de HCOOH) en Eluyente A (agua/ACN 95:5 + 0,05% de HCOOH) del 1% al 99,9% dentro de 3,5 min. Caudal: 1 mL/min. Longitud de onda: 210 nm a 400 nm DAD. UPLC + PDA de Waters + QDA de Waters.

Método 2: Columna XB-C18 de Kinetex®, 4,6 x 50 mm, 2,6 µm mantenida a 25 °C. Fase móvil: agua (0,1% de ácido fórmico) en ACN (0,1% de ácido fórmico), del 70% al 5% en 3,90 min; caudal: 1,0 mL/min; longitud de onda: 190 nm a 340 nm DAD. UHPLC Ultimate 3000 de Dionex con detector DAD/MSQ Plus de Thermo Scientific.

Método 3: Columna XB-C18 de Kinetex®, 4,6 x 50 mm, 2,6 µm mantenida a 25 °C. Fase móvil: agua (0,1% de ácido fórmico) en ACN (0,1% de ácido fórmico), del 80% al 5% en 3,90 min; caudal: 1,0 mL/min; longitud de onda: 190 nm a 340 nm DAD. UHPLC Ultimate 3000 de Dionex con detector DAD/MSQ Plus de Thermo Scientific.

Método 4: Columna XB-C18 de Kinetex®, 4,6 x 50 mm, 2,6 µm mantenida a 25 °C. Fase móvil: agua (0,1% de ácido fórmico) en ACN (0,1% de ácido fórmico), del 70% al 5% en 3,90 min; caudal: 1,0 mL/min; longitud de onda: 190 nm a 350 nm DAD. UHPLC Ultimate 3000 de Dionex con detector DAD/espectrómetro de masa ISQ EC de Thermo Scientific

Método 5: Columna UPLC BEH C18 de Acquity, 100 x 2,1 mm, 1,7 µM, mantenida a 40 °C. Fase móvil: ACN (0,03% de amoníaco) en agua (0,03% de amoníaco) del 5% al 95% dentro de 5,6 min; caudal: 0,4 mL/min; longitud de onda: 100 nm a 800 nm DAD. UPLC de Acquity con detector PDA y espectrómetro de masa ZQ.

Método 6: Columna UPLC BEH Shield RP18 de Acquity, 100 x 2,1 mm, 1,72 µm (más cartucho protector) mantenida a 40 °C. Fase móvil: ACN en agua + 10 nM de bicarbonato de amonio del 5% al 95% dentro de 5,6 min. Caudal: 0,4 mL/min. Longitud de onda: 210 nm a 400 nm DAD. UPLC + DAD de Waters + SQD2 de Waters, UPLC-MS cuadrupolo simple

Método 7: Columna UPLC HSS C18 de Acquity, 100 x 2,1 mm, 1,8 µm (más cartucho protector) mantenida a 40 °C. Fase móvil: ACN (0,1% de ácido fórmico) en agua (0,1% de ácido fórmico) del 5% al 95% dentro de 5,6 min. Caudal: 0,4 mL/min. Longitud de onda: 210 nm a 400 nm DAD. UPLC + DAD de Waters + SQD2 de Waters, UPLC-MS cuadrupolo simple

Método 8: Columna XB-C18 de Kinetex®, 4,6 x 50 mm, 2,6 µm mantenida a 25 °C. Fase móvil: agua (0,1% de ácido fórmico) en ACN (0,1% de ácido fórmico), del 90% al 5% en 3,90 min; caudal: 1,0 mL/min; longitud de onda: 190 nm a 340 nm DAD. UHPLC Ultimate 3000 de Dionex con detector DAD/MSQ Plus de Thermo Scientific.

Método 9: Columna XB-C18 de Kinetex®, 4,6 x 50 mm, 2,6 µm mantenida a 25 °C. Fase móvil: agua (0,1% de ácido fórmico) en ACN (0,1% de ácido fórmico), del 90% al 5% en 3,90 min; caudal: 1,0 mL/min; longitud de onda: 190 nm a 340 nm DAD. UHPLC Ultimate 3000 de Dionex con detector DAD/MSQ Plus de Thermo Scientific.

Método 10: Columna Gemini-NX C18, 4,6 x 150 mm, 3 µm mantenida a 35 °C. Fase móvil: agua (0,1% de ácido fórmico) en ACN (0,1% de ácido fórmico), del 80% al 5% en 8,50 min; caudal: 1,0 mL/min; longitud de onda: 190 nm a 340 nm DAD. UHPLC Ultimate 3000 de Dionex con detector DAD/MSQ Plus de Thermo Scientific.

Método 11: Columna Gemini-NX C18, 4,6 x 150 mm, 3 µm mantenida a 35 °C. Fase móvil: agua (0,1% de ácido fórmico) en ACN (0,1% de ácido fórmico), del 65% al 5% en 8,50 min; caudal: 1,0 mL/min; longitud de onda: 190 nm a 340 nm DAD. UHPLC Ultimate 3000 de Dionex con detector DAD/MSQ Plus de Thermo Scientific.

Método 12: Columna Lux C1, 4,6 x 150 mm, 5 µm mantenida a ta. Fase móvil: 90:10 ACN:IPA en condiciones isocráticas; caudal: 1,0 mL/min, 1 longitud de onda: 254 nm. Sistemas SFC de Waters/Thar con SQD de Waters.

Método 13: Columna Amy-C, 4,6 x 250 mm, 5 µm mantenida a 40 °C. Fase móvil: MeOH:CO_2 25:75 (0,2% v/v de NH_3) en condiciones isocráticas; caudal:

4,0 mL/min, contrapresión 125 bar; longitud de onda: 210 nM-400 nM. Sistemas SFC de Waters/Thar con SQD de Waters.

Método 14: Columna Agilent Zorbax 4,6 x 50 mm, 3,5 µm, mantenida a 40 °C. Fase móvil: MeCN (0,1% de ácido fórmico) en agua (0,1% de ácido fórmico) del 40% al 100% dentro de 2 min. Caudal: 3,0 mL/min. Longitud de onda: 210 nm a 400 nm DAD. módulo de separación 2795/2695 de Waters + DAD de Waters + LC-MS Micromass ZQ, cuadrupolo simple.

Método 15: Columna BEH UPLC de Acquity, 2.1 x 50 mm, 1,7 µm, mantenida a 40 °C. Fase móvil: MeCN (0,03% de amoníaco) en agua (0,03% de amoníaco) del 8% al 97% dentro de 1,5 min; caudal: 0,8 mL/min; longitud de onda: 210 nm a 400 nm DAD. UPLC H-Class de Acquity con detector PDA y QDa.

Método 16: Columna Sunfire C18 de Waters, 4,6 x 50 mm, 3,5 µm, mantenida a 40 °C. Fase móvil MeCN en agua + 10 mM de bicarbonato de amonio, de 5 a 95% dentro de 2,5 min. Caudal: 2,0 mL/min. Longitud de onda: 210 nm a 400 nm DAD. módulo de separación 2795 de Waters + DAD de Waters + LC-MS Micromass ZQ, cuadrupolo simple

Método 17: Columna Agilent Zorbax 4,6 x 50 mm, 3,5 µm, mantenida a 40 °C. Fase móvil: MeCN (0,1% de ácido fórmico) en agua (0,1% de ácido fórmico), del 5% al 95% dentro de 2 min. Caudal: 3,0 mL/min. Longitud de onda: 210 nm a 400 nm DAD. módulo de separación 2795/2695 de Waters + DAD de Waters + LC-MS Micromass ZQ, cuadrupolo simple

Métodos de preparación de LC/SFC quiral

Método prep1: la corrida de separación se llevó a cabo en un sistema LC Preparative de Gilson (bomba 333 de Gilson; 151 de Gilson; Valvemate 6 position de Gilson) con una columna Lux C1 (21,2 mm x 250 mm, 5 um) y una corrida isocrática (ACN:i-PrOH 90/10, 0,2% v/v de NH_3) a 21 mL/min, mantenida a temperatura ambiente; longitud de onda: 210nm

Método prep2: La corrida de separación SFC-MS se llevó a cabo en un sistema LC Preparative de Gilson (bomba 333 de Gilson; 151 de Gilson; Valvemate 6 position de Gilson) con una columna AmyC (20 mm x 250 mm, 5 um) y una

corrida isocrática (MeOH:CO_2 70/30, 0,2% v/v de NH_3, contrapresión 125 bar) a 50 mL/min, mantenida a 40 °C. Longitud de onda: 210nm.

Método prep3: La corrida de separación SFC-MS se llevó a cabo en un sistema LC Preparative de Gilson (bomba 333 de Gilson; 151 de Gilson; Valvemate 6 position de Gilson) con una columna Lux A1 (21,2 mm x 250 mm, 5 um) y una corrida isocrática (MeOH:CO_2 40/60, 0.2% v/v de NH_3, contrapresión 100 bar) a 50 mL/min, mantenida a 40 °C. Longitud de onda: 210nm.

Cuando no se describe la preparación de los materiales de partida, estos están disponibles en forma comercial, son conocidos en la literatura o los expertos en la técnica los obtienen fácilmente utilizando procedimientos estándares. Todos los solventes se adquirieron de fuentes comerciales y se usaron sin purificación adicional.

Los compuestos se purificaron mediante HPLC de fase inversa en un sistema de HPLC preparativa Fractionlynx de Waters (bomba 2525, detector UV/VIS 2996/2998, manipulador de líquidos 2767) o bien un sistema de HPLC preparativa de Gilson (bomba 322, detector UV/VIS 155, manipulador de líquidos GX-281) o un sistema equivalente, ambos en condiciones básicas (ACN + 0,1% de NH_3, H_2O + 0,1% de NH_3) y en condiciones ácidas (ACN + 0,1% de HCOOH, H_2O + 0,1% de HCOOH), en el último caso, las fracciones de residuos que contenían el producto requerido (identificado mediante análisis por TLC y/o LCMS) se combinaron y el solvente se eliminó a presión reducida o se liofilizó; o alternativamente se extrajo mediante SCX (NH).

Se indican los detalles específicos de las condiciones empleadas, incluidos la columna, los solventes, el gradiente y el modificador (ácido o alcalino) en algunos ejemplos meramente como ayuda. Cuando no se indican las condiciones específicas, los expertos en la técnica las pueden optimizar fácilmente.

La cromatografía de capa fina se llevó a cabo en placas para TLC de gel de sílice 60 F254 de Merck. La cromatografía de capa fina preparativa (pTLC) se llevó a cabo con placas de gel de sílice Uniplate de 1000 micrones o 500 micrones. La cromatografía en columna rápida se llevó a cabo en Interchim PuriFlash 450 y

520Plus o mediante el sistema de purificación Biotage SPI o MPLC equivalente con cartuchos de gel de sílice preempaquetados.

Procedimientos generales de síntesis

Procedimiento general A

A una solución agitada del alcohol requerido (1,20 eq.) en ACN (concentración 0,5 M) en atmósfera inerte se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 1,10 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se añadió el fluoruro de arilo requerido (1,00 eq.) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el LCMS indicó el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y DCM, y la fase acuosa se volvió a extraer con DCM (x2). Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío.

Procedimiento general B

El nitroarilo requerido (1,00 eq.) y polvo de hierro (5,00 eq.) se combinaron en ácido acético (concentración 0,3 M) y alcohol metílico (concentración 0,3 M). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C hasta que el LCMS indicó el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se sometió a partición entre DCM y Na_2CO_3 saturado (ac.). Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío.

Procedimiento general C

A una solución del aldehído requerido (1,00 eq) en DCM (concentración 0,1 M) se añadió la amina requerida (1,10 eq.), isopropóxido de titanio(IV) (2,00 eq.) y ácido acético (3,00 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,00 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el LCMS indicó el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se sometió a partición entre DCM y $NaHCO_{3\ (ac.)}$ saturado y la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite. La fase acuosa se extrajo con 2 x DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron

con NaCl saturado acuoso (ac.), se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío.

Procedimiento general D

A paladio (10% sobre carbono) (10% en peso) se añadió una solución del nitroarilo requerido (1,00 eq.) en EtOH (concentración 0,1 M). El matraz se evacuó y se purgó con argón (x3) y después se evacuó y se purgó con hidrógeno (x3). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el LCMS indicó el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de Celite. La torta del filtro se lavó con DCM y los filtrados combinados se concentraron al vacío.

Procedimiento general E

A una solución del fenol requerido (1,00 eq.) en DMF (concentración 0,2 M) se añadió el haluro de alquilo requerido (1,20 eq.), seguido de carbonato de cesio (2,00 eq.). La mezcla se agitó a 80 °C hasta que el LCMS indicó el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (x2). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron.

Procedimiento general F

A una solución del nitroarilo requerido (1,00 eq.) en etanol (concentración 0,1 M) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió secuencialmente 1-metil-1,4-ciclohexadieno (30,0 eq.) y paladio sobre carbono (al 10%) (1,00 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C hasta que el LCMS indicó el consumo de material de partida. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite, que se lavó con EtOH y AcOEt. El filtrado se concentró bajo presión reducida.

Procedimiento general G

A una mezcla de la sal sódica de carboxilato o del ácido requeridos (1,00 eq.) y HATU (1,20 eq. a 2,00 eq.) en DMF/DCM (concentración 0,1 M) se añadió DIPEA (3,00 eq. a 8,00 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después se añadió la amina requerida (1,00 eq. a

2,00 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el LCMS indicó el consumo del material de partida y después se concentró.

Procedimiento general H

El ácido 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (1.00 eq.) se suspendió en cloruro de tionilo (10,0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 20 min. Se añadió una porción adicional de cloruro de tionilo (10,0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar cloruro de 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carbonilo como un sólido blanco. A una solución de la anilina requerida (1,00 eq.) y TEA (3,00 eq.) en DCM (concentración 0,1 M), se añadió cloruro de 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carbonilo (1,30 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el LCMS indicó el consumo del material de partida y después se concentró al vacío.

Procedimiento general I

El ácido carboxílico requerido (1,00 eq.) se suspendió en cloruro de tionilo (0,21 mL, 2,93 mmol, 30,0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en tolueno y se volvió a concentrar para dar el cloruro de acilo intermedio. A una solución de la anilina requerida (1,00 eq.) y DMAP (0,20 eq.) en piridina (concentración 0,1 M), se añadió el cloruro de acilo seguido de DIPEA (3,00 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C hasta que el LCMS indicó el consumo del material de partida y después se concentró al vacío.

Procedimiento general J

A una solución del aldehído requerido (1,00 eq) en DCM (concentración 0,1 M) se añadió la amina requerida (1,10 eq.), isopropóxido de titanio(IV) (2,00 eq.) y ácido acético (3,00 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,00 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el LCMS indicó el consumo

del material de partida. El residuo se cargó en un cartucho Isolute SCX-II, se lavó con MeOH y después se liberó con NH_3 2 M/MeOH. El eluato se concentró al vacío.

Procedimiento general K

A una solución de la amina requerida (1,00 eq.) y el aldehído requerido (1,00 eq.) en MeOH (concentración 0,03 M) se añadió isopropóxido de titanio(IV) (3,00 eq.) y se refluyó durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió $NaBH_3CN$ (2,50 eq.) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se desactivó con agua, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío.

Procedimiento general L

A una mezcla del aldehído requerido (1,00 eq.) y la sal clorhidrato de N-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-6-io-3-carboxamida (1,00 eq.) en MeOH (concentración 0,075 M) se añadió ácido acético (9,86 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en DCM (concentración 0,025 M) y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,50 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se trató con sol. de $KHSO_{4\,(ac.)}$ al 10%. Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla se basificó con $Na_2CO_{3(ac.)}$ acuoso saturado y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío.

Procedimiento general M

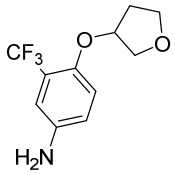
A una solución del ácido carboxílico requerido (1,10 eq.) en DMF (concentración 0,1 M) se añadió DIPEA (3,00 eq.) y HATU (1,20 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió clorhidrato de N-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (1,00 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante la

noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró.

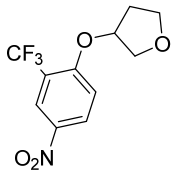
Procedimiento general N

A una solución del ácido requerido (1,00 eq.), se añadió la amina requerida (1,00 eq. a 1,30 eq.) y 1-metilimidazol (3,50 eq.) en ACN (concentración 0,2 M). Se añadió TCFH (1,20 eq. a 1,50 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el LCMS indicó el consumo del material de partida y se sometió a partición entre $NaHCO_{3(ac.)}$ saturado y EtOAc. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con 2 x EtOAc y las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío.

Preparación de 4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina, Intermedio 1



Paso 1: 3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi (Intermedio 2)



Preparado a partir de 3-hidroxitetrahidrofurano (0,53 g, 6,00 mmol) y 2-fluoro-5-nitrobenzotrifluoruro (0,69 mL, 5,00 mmol) según el procedimiento general A para dar el compuesto del título (1,52 g, 99%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,42 (dd, *J* = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 4,03-3,97 (m, 3H), 2,35-2,19 (m, 2H)

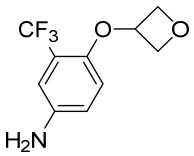
Paso 2: 4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina (Intermedio 1)

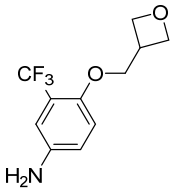
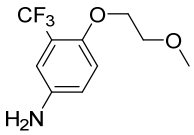
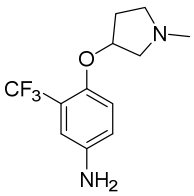
Preparado a partir del Intermedio 2 (1,52 g, 5,48 mmol,) según el procedimiento general B. El residuo se cargó en un cartucho Isolute SCX-II, se lavó con

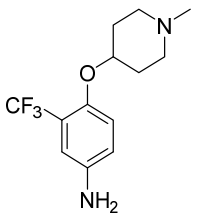
DCM/MeOH y después se liberó con NH_3 2 M/MeOH. El eluato se concentró para dar el compuesto del título (1,10 g, 75%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,79-6,79 (m, 2H), 4,92-4,87 (m, 1H), 4,04-3,90 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 2,18-2,10 (m, 2H),

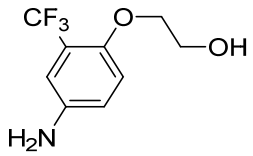
Los intermedios informados en la tabla siguiente se prepararon por medio de sustitución nucleofílica aromática como se describe en el Intermedio 1, paso 1-2, y en el paso 1 se aplicaron los alcoholes correspondientes disponibles comercialmente.

N.º de Intermedio	**Estructura**	**Paso 1 Cantidad de SM (rendimiento)**	**Paso 2 Cantidad de producto final (rendimiento)**	**Datos**
3		0,69 mL, 5,00 mmol (1,37 g, 99%)	940 mg (73%)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,91 (m, 1H), 6,76-6,70 (m, 1H), 6,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,20-5,11 (m, 1H), 4,92 (t, 2H), 4,78 (t, 9H), 3,60 (s, 2H)

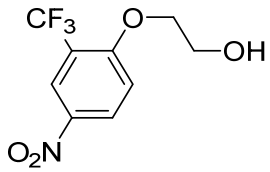
4		0,69 mL, 5,00 mmol (1,5g, 99%)	1,27 g (78%)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,91-6,84 (m, 2H), 6,81-6,77 (m, 1H), 4,85 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,57 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,19 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,59 (bs, 2H), 3,50-3,39 (m, 1H)
5		0,69 mL, 5,00 mmol (rendimiento cuantitativo)	940 mg (66%)	LC-LC(ESI): método 13 t_R = 0,88 min; *m*/*z* (M+1) = 236
6		0,69 mL, 5,00 mmol (1,45g, cuantitativo)	1,45 g (84%)	LC-LC(ESI): método 13 t_R = 0,63 min; *m*/*z* (M+1) = 261

7		0,69 mL, 5,00 mmol (1,49g, 88%)	1,34 g (cuantitativo)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,92-6,74 (m, 3H), 4,33 (s, 1H), 2,67 (br s, 2H), 2,35 (br s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,03-1,83 (m, 4H)

Preparación de 2-(4-amino-2-(trifluorometil)fenoxi)ethan-1-ol – Intermedio 8



Paso 1–2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)etan-1-ol (Intermedio 9)



Se combinaron 2-fluoro-5-nitrobenzotrifluoruro (0,69 mL, 5,00 mmol, 1,00 eq.), *tert*-butóxido de potasio (1,23 g, 11,0 mmol, 2,20 eq.) y etilenglicol (11 mL, 0,200 mol, 40,0 eq.) en THF (10,00 mL) en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1h y luego se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo/HCl $_{(aq)}$. La mezcla se dejó reposar durante 1 h y se filtró. Se lavó el sólido resultante con agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título (1,16g, 92%).

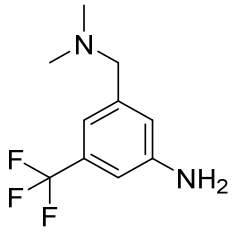
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,43 (dd, J=2,8, 9,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J=9,1 Hz, 1H), 4,30 (t, J=4,3 Hz, 2H), 4,08-4,02 (m, 2H), 2,02 (t, J=6,5 Hz, 1H).

Paso 2–2-(4-amino-2-(trifluorometil)fenoxi)etan-1-ol (Intermedio 8)

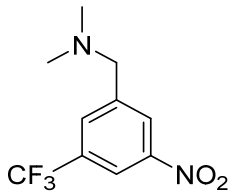
Preparado a partir del Intermedio 9 (1,16 g, 4,62 mmol) según el procedimiento general B para dar el compuesto del título (0,98 g, 89%)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,89 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,81-6,76 (m, 1H), 4,07 (t, J=4,5 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 4,5Hz, 2H), 3,55 (s, 2H).

Preparación de 3-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)anilina (Intermedio 10)



Paso 1 - N,N-dimetil-1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)metanamina (Intermedio 11)



Preparado a partir de 3-nitro-5-(trifluorometil)benzaldehído (200 mg, 0,913 mmol) y dimetilamina (solución 2M en THF, 0,50 mL, 1,00 mmol) según el procedimiento general C. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (cartucho de 12 g, 0-2,5% 2 M NH_3 en MeOH, en DCM) dio el compuesto del título (84 mg, 37%).

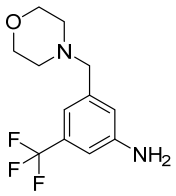
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41-8,37 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,29 (s, 6H)

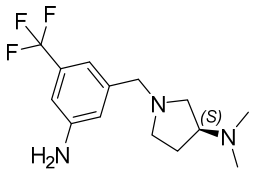
Paso 2 - 3-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)anilina (Intermedio 10)

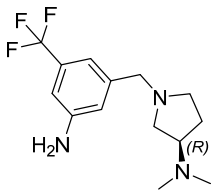
Preparado a partir del Intermedio 11 (84 mg, 0,338 mmol) según el procedimiento general D para dar el compuesto del título (67 mg, 91%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,93 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,24-2,24 (m, 6H)

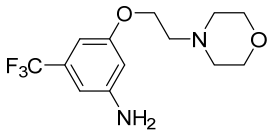
Los intermedios indicados en la siguiente tabla se prepararon por medio de sustitución nucleofílica aromática como se describe para el Intermedio 10, paso 1 a 2, aplicando las correspondientes aminas disponibles en el mercado en el paso 1.

N.º de Intermedio	**Estructura**	**Paso 1 Cantidad de SM (rendimiento)**	**Paso 2 Cantidad de producto (rendimiento)**	**Datos**
12		150 mg, 0,685 mmol (197mg, 99%)	134 mg (98%)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,95 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,74-3,69 (m, 4H), 3,44-3,43 (m, 2H), 2,46-2,43 (m, 4H)

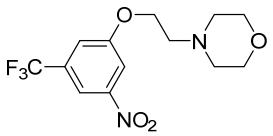
13		750 mg, 3,42 mmol (707 mg, 65%)	638 mg (99%)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,94 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,57 (d, J=13,2 Hz, 1H), 3,50 (d, J=13,2 Hz, 1H), 2,83-2,68 (m, 3H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,31 (dd, J=6,7, 8,3 Hz, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H)

14		750 mg, 3,42 mmol (786 mg, 72%)	710 mg (99%)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,94 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,58 (d, J=13,2 Hz, 1H), 3,50 (d, J=13,3 Hz, 1H), 2,83-2,69 (m, 3H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,31 (dd, J=6,8, 8,3 Hz, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H)

Preparación de 3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometil)anilina (Intermedio 15)



Paso 1–4-(2-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenoxi)etil)morfolina (Intermedio 16)



Preparado a partir de clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (431 mg, 2,32 mmol) según el procedimiento general E. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cartucho de 40g, 0-100% AcOEt en ciclohexano) para dar el compuesto del título (0,6 g, 97%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J=2,5 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 4,34 (dd, J=5,6, 5,6 Hz, 2H), 3,58 (dd, J=4,6, 4,6 Hz, 4H), 2,74 (dd, J=5,6, 5,6 Hz, 2H), 2,52 (s, 4H), 2,51 (ddd, J=5,5, 5,5, 4,3 Hz, 4H).

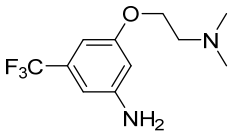
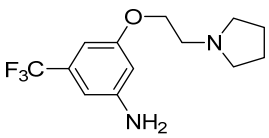
Paso 2– 3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometil)anilina (Intermedio 15)

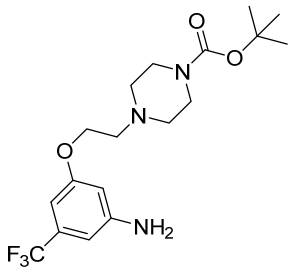
Preparado a partir del Intermedio 16 (100 mg, 0,312 mmol) según el procedimiento general F para dar el compuesto del título (84 mg, 93%) que se utilizó sin purificación adicional.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,52 (d, J=9,5 Hz, 2H), 6,36 (t, J=2,0 Hz, 1H), 4,09 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,75-3,72 (m, 4H), 2,79 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,59-2,55 (m, 4H).

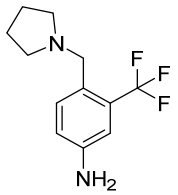
Los intermedios indicados en la siguiente tabla se prepararon por medio de sustitución nucleofílica como se describe para el Intermedio 15, paso 1 a 2, aplicando el correspondiente cloruro de alquilo disponible en el mercado en el paso 1.

N.º de Intermedio	**Estructura**	**Paso 1 Cantidad de SM (rendimiento)**	**Paso 2 Cantidad de producto (rendimiento)**	**Datos**

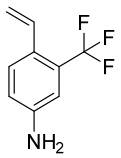
17		250 mg, 1,74 mmol (346 mg, 82%)	305 mg (93%)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,54 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,37 (t, J=2,0 Hz, 1H), 4,06-4,03 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,72 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,33 (s, 6H).
18		296 mg, 1,74 mmol (305 mg, 93%)	313 mg (90%)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,55 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,37 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,10-4,06 (m, 2H), 3,81 (s, 2H),

				2,91-2,86 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 4H), 1,83-1,79 (m, 4H).
19		378 mg, 1,52 mmol (544 mg, 89%)	410 mg (80%)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,53 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,36-6,34 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,47-3,42 (m, 4H), 2,80 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,54-2,49 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

Preparación de 4-(pirrolidina-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)anilina (Intermedio 20)

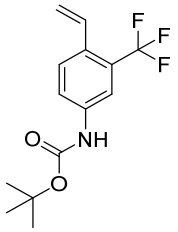


Paso 1 a 3-(trifluorometil)-4-vinilanilina (Intermedio 21)



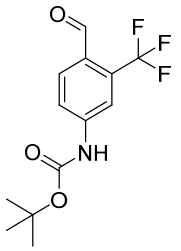
Una mezcla de 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina (2,50 g, 10,4 mmol, 1,00 eq.), XPhos (497 mg, 1,04 mmol, 0,100 eq.), XPhos Pd G2 (410 mg, 0,521 mmol, 0,05 eq.) y K_3PO_4 (5,53 g, 26,0 mmol, 2,50 eq.) se suspendió en 1,4-dioxano (45,00 mL) y agua (5,00 mL) y se roció con argón bajo sonicación durante 10 min. Se añadió el éster de pinacol del ácido vinilborónico (2,1 mL, 12,5 mmol, 1,20 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C, bajo una atmósfera de argón, durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se dividió entre AcOEt y agua y la capa acuosa se volvió a extraer con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ₛalmuera, se secaron sobre (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cartucho de 80g, 0-30% AcOEt en ciclohexano) para dar el compuesto del título (1,12g, 57%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,04-6,93 (m, 1H), 6,91 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,78 (dd, J=2,5, 8,5 Hz, 1H) 5,58 (d, J=17,5 Hz, 1H), 5,22 (dd, J=1,0, 11,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H).

Paso 2 -(3-(trifluorometil)-4-vinilfenil) carbamato de *tert*-butilo (Intermedio 22)



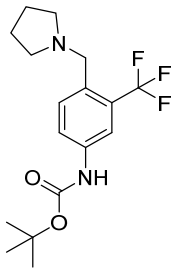
A una solución de Intermedio 21 (1,12 g, 5,98 mmol, 1,00 eq.) en tolueno (12,00 mL) a temperatura ambiente Boc_2O (1,7 mL, 7,48 mmol, 1,25 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 6 horas y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cartucho de 80g, 0–20% EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,08-6,97 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,67 (d, J=17,5 Hz, 1H), 5,35-5,29 (m, 1H), 1,53 (s, 9H).

Paso 3 (4-formil-3-(trifluorometil)fenil) carbamato de *tert*-butilo (Intermedio 23)



A una solución del intermedio 22 (1,72 g, 5,99 mmol, 1,00 eq.) en DCM (60,00 mL) a -78 °C se le hizo pasar por O_3/O_2 durante 45 min, lo que dio lugar a una mezcla de reacción verde. Se añadió DMSO (440 uL, 5,99 mmol, 1,00 eq.) y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente mientras se rociaba con argón. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice (cartucho de 80g, 0-20% AcOEt en ciclohexano) para dar el compuesto del título en bruto (1,19 g, 39%).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,27 (d, J=1,94 Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J=1,94 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H).

Paso 4 (4-(pirrolidina-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio 24)



Intermedio 23 (298 mg, 1,03 mmol) y pirrolidina (0,095 mL, 1,13 mmol) según el procedimiento general C para dar el compuesto del título (317 mg, 89%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 6,54-6,52 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,58-2,51 (m, 4H), 1,82-1,77 (m, 4H), 1,52 (s, 9H)

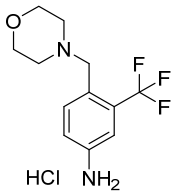
Paso 5 - 4-(pirrolidina-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)anilina (Intermedio 20)

A una solución de Intermedio 24 (315 g, 0,915 mmol), 1,00 eq en MeOH (6,10 mL) se añadió 4M de HCl en dioxano (1,5 mL, 6,00 mmol, 6,56 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 66 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para dar la sal de clorhidrato del compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

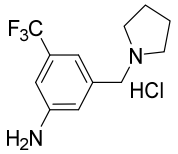
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,34 (s, 1H), 7,66 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J=2,0, 8,5 Hz, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,11-3,02 (m, 2H), 2,03-1,88 (m, 4H)

El intermedio indicado en la siguiente tabla se preparó por medio de aminación reductora como se describe para el Intermedio 20, paso 1 a 5, aplicando las correspondientes aminas disponibles en el mercado en el paso 4.

N.º de Intermedio	**Estructura**	**Paso 4 Cantidad de SM (rendimiento)**	**Paso 5 Cantidad de producto (rendimiento)**	**Datos**

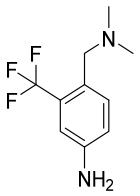
25		298 mg, 1,03 mmol (323mg, 87%)	Rendimiento cuantitativo	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,83 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,90 (dd, J=1,4, 8,3 Hz, 1H), 3,92-3,85 (m, 4H), 3,25-3,20 (m, 2H), 3,12-3,06 (m, 2H).

El intermedio indicado en la siguiente tabla se preparó por medio del acoplamiento de Suzuky como se describe para el Intermedio 24, paso 1 a 5, aplicando el correspondiente bromuro de arilo, disponible en el mercado, en el paso 1. Las modificaciones del catalizador se recogen en la tabla siguiente.

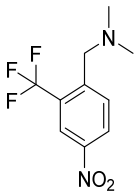
N.º de Intermedio	**Estructura**	**Paso 1 Cantidad de SM (rendimiento)**	**Paso 5 Cantidad de producto (rendimiento)**	**Datos**
26		2,50 g, 10,4 mmol (1,54 g, 79%) XPhos Pd G3 sustituyó a XPhos Pd G2	140 mg (90%)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,64 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,27 (d,

				J=6,0 Hz, 2H), 3,37-3,31 (m, 2H), 3,07-2,98 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,91-1,86 (m, 2H)

Preparación de 4-(pirrolidina-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)anilina (Intermedio 27)



Paso 1 - N,N-dimetil-1-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)metanamina (Intermedio 28)



Preparado a partir de 4-nitro-2-(trifluorometil)benzaldehído (125 mg, 0,570 mmol) y dimetilamina (solución 2M en THF, 0,31 mL, 0,628 mmol) según el procedimiento general C para dar el compuesto del título (132 mg, 93%).

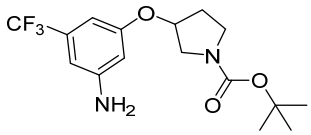
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,38 (dd, J=2,3, 8,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,30 (s, 6H)

Paso 2-4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)anilina (Intermedio 27)

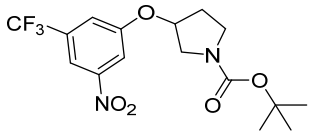
Preparado a partir del Intermedio 28 (132 mg, 0,532 mmol) según el procedimiento general D para dar el compuesto del título (104 mg, 90%)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,81 (dd, J=2,4, 8,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,24 (s, 6H).

Preparación de 3-(3-amino-5-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato (Intermedio 29)



3-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 30)



Una mezcla de tributilfosfina (0,90 mL, 3,62 mmol, 1,50 eq) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,71 mL, 3,62 mmol, 1,50 eq.) en THF (10 mL) se agitó a 0 °C durante 20 minutos, después se añadió gota a gota una mezcla de 3-nitro-5-(trifluorometil)fenol (500 mg, 2,41 mmol, 1,00 eq.) y N-Boc-3-pirrolidinol (678 mg, 3,62 mmol, 1,50 eq.) en THF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y después se concentró al vacío. El material en bruto purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cartucho de 25g, 0-100% EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (367 mg, 67% rendimiento).

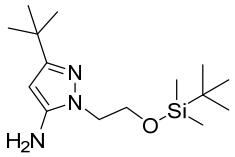
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (s, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,44 (d, J=4,8 Hz, 1H), 5,05-4,94 (m, 2H), 3,74-3,49 (m, 5H), 2,22-2,21 (m, 2H), 1,48 (s, 9H)

3-(3-amino-5-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 29)

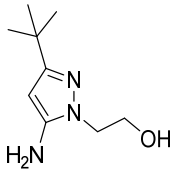
Se preparó a partir del Intermedio 30 (300 mg, 0,805 mmol) según el procedimiento general F. Se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Sunfire® C18 19x150mm, 10um 40-100% ACN/H_2O (0,1% FA), 20mL/min, RT) y se obtuvo el compuesto del título (170 mg, 61%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,52 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,33-6,30 (m, 1H), 4,89-4,83 (m, 1H), 3,65-3,43 (m, 4H), 2,22-2,11 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Preparación de 3-(*tert*-butil)-1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-pirazol-5-amina (Intermedio 31)



Paso 1 - 2-(5-amino-3-(*tert*-butil)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol (Intermedio 32)



Una solución de 4,4-dimetil-3-oxopentanenitrilo (5,00 g, 39,9 mmol), 2-hidroxietilhidrazina (3,0 mL, 43,9 mmol) y HCl concentrado (37%) (0,10 mL, 1,21 mmol) se agitó a 90 °C, bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 23 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El sólido aceitoso residual se trituró con ciclohexano (30 mL), el solvente se decantó y el residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título (7,082 g, 97%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,43 (s, 1H), 4,02-3,95 (m, 4H), 3,64 (brs, 2H), 1,25 (s, 9H).

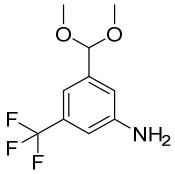
Paso 2- 3-(*tert*-butil)-1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-pirazol-5-amina (Intermedio 31)

A una solución del Intermedio 32 (7,08 g, 38,6 mmol) en DMF (63,00 mL), agitada bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió imidazol (7,89 g, 0,116 mol). Se añadió *tert*-butil-cloro-dimetil-silano (8,74 g, 58,0 mmol), en 3 porciones, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se enfrió sobre un baño de agua helada y se añadió lentamente $NH_4Cl_{(aq)}$ saturado (60 mL). Se añadió DCM (70 mL) y la fase acuosa se diluyó con agua (100 mL). La fase acuosa se extrajo con 3xDCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 3x5% $LiCl_{(aq)}$, se secaron con Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y la purificación por

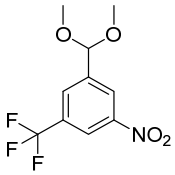
cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/ciclohexano de 0% a 50%) dio el compuesto del título (8,905 g, 77%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,36 (s, 1H), 4,07 (t, J=4,7 Hz, 2H), 3,90 (t, J=4,7 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,25 (s, 9H), 0,83 (s, 9H), -0,04 (s, 6H).

Preparación de 3-(dimetoximetil)-5-(trifluorometil)anilina (Intermedio 33)



Paso 1 - 1-(dimetoximetil)-3-nitro-5-(trifluorometil)benceno (Intermedio 34)



A una solución de 3-nitro-5-(trifluorometil)benzaldehído (2,00 g, 9,13 mmol, 1,00 eq.) en MeOH (25,00 mL) se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (864 mg, 4,54 mmol, 0,498 eq.) y ortoformato de trimetilo (2,9 mL, 26,5 mmol, 2,90 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 66 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre AcOEt y $Na_2CO_{3(aq)}$ acuoso saturado y la fase acuosa se extrajo con 2xAcOEt. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y el solvente se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título en rendimiento cuantitativo (2,42 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,08 (1H, s), 5,53 (1H, s), 3,37 (6H, s)

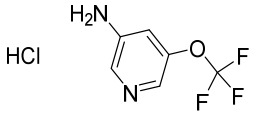
Paso 2 - 3-(dimetoximetil)-5-(trifluorometil)anilina (Intermedio 33)

A una solución de Intermedio 34 (3,18 g, 12,0 mmol, 1,00 eq) en MeOH (15,00 mL) y ácido acético (15,00 mL) se añadió polvo de hierro (3,35 g, 60,0 mmol, 5,00 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se separó con una pipeta del polvo de hierro y se concentró al vacío. El filtrado se disolvió en Et_2O (30 mL), se lavó con

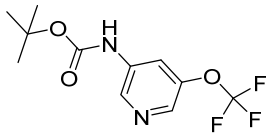
$NaHCO_3$ (aq) saturado y la fase acuosa se extrajo con 2xEt_2O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título (1,80g, 64%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,10 (1H, s), 6,92 (1H, s), 6,84 (1H, s), 5,32 (1H, s), 4,83 2H, br s), 3,32 (6H, s).

Preparación de la sal de clorhidrato de 5-(trifluorometoxi)piridina-3-amina (Intermedio 86)



Paso 1 N-(5-(trifluorometoxi)-3-piridil) carbamato de *tert*-butilo (Intermedio 87)



Una mezcla de carbamato de *tert*-butilo (102 mg, 0,868 mmol), XantPhos (63 mg, 0,108 mmol), aducto de Tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0)-cloroformo (37 mg, 0,0362 mmol) y carbonato de cesio (283 mg, 0,868 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se desgasificó con nitrógeno y se trató con 3-bromo-5-(trifluorometoxi)piridina (175 mg, 0,723 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite, que se lavó con dioxano y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, (0-100%, EtOAc en ciclohexano) y luego se secó al vacío durante la noche para obtener el compuesto del título (115 mg, 0,413 mmol, 57%).

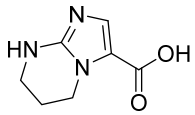
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,23-8,21 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 1,54 (s, 9H).

Paso 2; sal de clorhidrato de 5-(trifluorometoxi)piridina-3-amina (Intermedio 86)

A una solución del Intermedio 87 (115 mg, 0,413 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4N en dioxano (3,0 mL, 0,413 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (20 mL) y se filtró para obtener un sólido blanco, se lavó con éter y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (60 mg, 0,280 mmol, 68%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J=1,0 Hz, 1H).

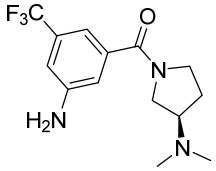
Preparación del ácido 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidina-3-carboxílico (Intermedio 88)



El ácido imidazo[1,2-a]pirimidina-3-carboxílico (100 mg, 0,613 mmol) se disolvió/suspendió en EtOH (6,00 mL) y se añadió cloruro de hidrógeno 12 M (0,60 m, 7,20 mmol) antes de la desgasificación y la adición de óxido de platino(IV) (22 mg, 0,0969 mmol) seguida de hidrogenación. Después de 2 horas bajo atmósfera de hidrógeno, se añadió agua (1,00 mL) y se dejó agitar la reacción durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de almohadilla de Celite para eliminar el catalizador y se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (100 mg, 97,58%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 13,09 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,18 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,39-3,31 (m, 2H), 2,05-1,99 (m, 2H).

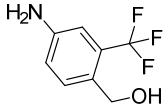
Preparación de (*R*)-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)(3-(dimetilamino) pirrolidina-1-il)metanona (Intermedio 111)



A una solución de ácido 3-amino-5-(trifluorometil)benzoico (205 mg, 1,00 mmol), (R)-(+)-3-(dimetilamino)pirrolidina (0,38 mL, 3,00 mmol) y TEA (0,42 mL,

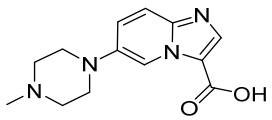
3,00 mmol) en DCM (5,00 mL) y DMF (5,00 mL), se añadió PyBOP (781 mg, 1,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, se concentró parcialmente al vacío y el residuo se repartió entre $NaCl_{(aq)}$ saturado y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos se lavaron con $NaCl_{(aq)}$, se secaron con (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. La purificación por FCC (0-10% 2M NH_3/MeOH en DCM) dio el producto deseado (290 mg, 87%)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6,90 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,73-3,48 (m, 2H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,27-3,22 (m, 1H), 2,83-2,67 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,80-1,71 (m, 1H)

Preparación de[4-amino-2-(trifluorometil)fenil]metanol (Intermedio 112)

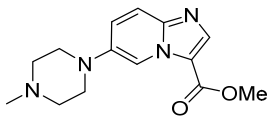


A una solución de [4-amino-2-(trifluorometil)fenil]metanol (1000 mg, 4,52 mmol) y NH_4Cl (121 mg, 2,26 mmol) en EtOH (50 mL) y agua (50 mL) a 75 °C se añadió polvo de hierro (2526 mg, 45,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. Los filtrados combinados se concentraron al vacío, se volvieron a disolver en DCM/ciclohexano 2:1 y se filtraron, los filtrados combinados se evaporaron para obtener el compuesto del título (800 mg, 4,19 mmol, 93%).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,82 (dd, J=2,4, 8,2 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,90-3,84 (s, 2H), 1,70 (s, 1H).

Preparación del ácido 6-(4-metilpiperazina-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (Intermedio 113)



Paso 1; 6-(4-metilpiperazina-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de metilo (Intermedio 114)

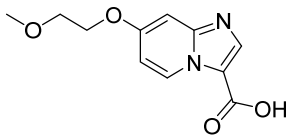


A una solución de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (807 mg, 3,00 mmol) en tolueno (10 mL) se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (275 mg, 0,300 mmol), BINAP (560 mg, 0,900 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (403 mg, 4,20 mmol). La mezcla de reacción se roció con nitrógeno y luego se añadió 1-metilpiperazina (0,37 mL, 3,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite, que luego se lavó con MeOH. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por FCC (0-100% EtOAc en ciclohexano seguido de 0-100% MeOH en EtOAc). El material se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.

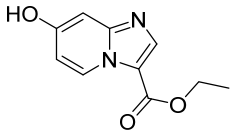
Paso 2; ácido 6-(4-metilpiperazina-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (Intermedio 113)

Se añadió LiOH (314 mg, 13,1 mmol) en agua (1 mL) al Intermedio 114 (1200 mg, 4,37 mmol) en THF (1 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se lavó con agua y la fase acuosa se ajustó a pH 7 con $HCl_{(aq)}$ 1M y se lavó con DCM. Las fracciones acuosas se concentraron al vacío para obtener una mezcla de producto y sales inorgánicas. El material se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.

Preparación del ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (Intermedio 115)



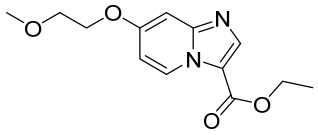
Paso 1 – 7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (Intermedio 116)



A una solución de 2-aminopiridina-4-ol (400 mg, 3,63 mmol) en EtOH (12 mL) se añadió 2-cloro-3-oxo-propanoato de etilo (547 mg, 3,63 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se trituró en EtOAc, el sólido se recogió y se purificó por FCC de sílice (25g, 0-10% MeOH en DCM, 10 CV) y luego se concentró para obtener el compuesto del título (367 mg, 1,78 mmol, 49%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,32 (s, 1H), 9,19 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 4,44-4,38 (m, 2H), 1,39-1,35 (m, 3H).

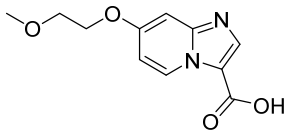
Paso 2 – 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (Intermedio 117)



A una solución del Intermedio 116 (365 mg, 1,77 mmol, 1,00 eq.) en DMF (6,00 mL) se añadieron K_2CO_3 (367 mg, 2,66 mmol, 1,50 eq.) y éter metílico de 2-bromoetilo (0,18 mL, 1,95 mmol, 1,10 eq.) y la mezcla se calentó a 85 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y se lavó con agua, agua/salmuera 1:1, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (202 mg, 0,764 mmol, 43%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9,05 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,24 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=2,6, 7,7 Hz, 1H), 4,38-4,25 (m, 4H), 3,74-3,71 (m, 2H), 1,35 (t, J=7,1 Hz, 3H).

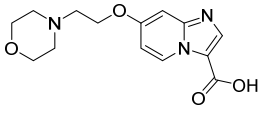
Paso 3 – ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (Intermedio 115)



A una solución de Intermedio 117 (200 mg, 0,757 mmol, 1,00 eq.) en THF (4 mL) se añadió una solución de LiOH monohidratado (79 mg, 1,89 mmol, 2,50 eq.) en agua (1 mL),y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción luego se calentó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2 con HCl 2M acuoso y se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. Se recuperaron 18 mg de sólido. La capa acuosa se concentró, se trituró con MeOH y se concentró para obtener el compuesto del título (178 mg, rendimiento cuantitativo).

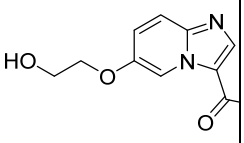
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9,23-9,21 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,34 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=2,5, 7,7 Hz, 1H), 4,37-4,33 (m, 2H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,35-3,34 (m, 3H).

El intermedio indicado en la siguiente tabla se preparó por medio de sustitución nucleofílica como se describe para el Intermedio 115, paso 1 a 3, aplicando el correspondiente cloruro de alquilo disponible, en el mercado, en el paso 2. Estos procedimientos pueden implicar pequeñas variaciones.

N.º de Intermedio	**Estructura**	**Paso 2 Cantidad de SM (rendimiento)**	**Paso 3 Cantidad de producto (rendimiento)**	**Datos**
118		4-(2-cloroetil) morfolina: 180 mg, 1,2 mmol Intermedio 116: 225 mg, 1,1 mmol (182 g, 52%)	163 mg (cuantitativo)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,96-11,81 (s, 1H), 9,25-9,21 (d, 1H), 8,45-8,41 (s 1H), 7,40-

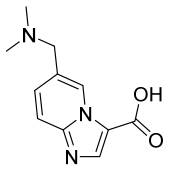
				7,37 (d, 1H), 7,18-7,13 (dd 1H), 4,70-4,65 (t, 2H), 4,01-3,96 (m, 4H), 3,66-3,60 (t, 4H)

El intermedio indicado en la siguiente tabla se preparó como se describe para el Intermedio 115, paso 1 a 3, aplicando la correspondiente aminopiridina-ol disponible, en el mercado, en el paso 1 y aplicando el correspondiente electrófilo en el paso 2. Estos procedimientos pueden implicar pequeñas variaciones.

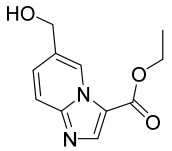
N.º de Intermedio	**Estructura**	**Paso 1 Cantidades SM (rendimiento)**	**Paso 2 Cantidades SM (rendimiento)**	**Paso 3 Cantidad de producto (rendimiento)**	**Datos**
119		6-aminopiridina-3-ol: 1,00 g, 9,1 mmol 2-cloro-3-oxo-propanoato de etilo:	Paso 1 del producto: 100 mg, 0,485 mmol carbonato de etileno: 47 mg, 0,533 mmol	80 mg (cuantitativo)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H),

		1,37 g, 9,08 mmol (0,90g, 48%)	(92 mg 76%)		7,76 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J=2,5, 9,7 Hz, 1H), 4,99 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,38 (q, J=7,1 Hz, 2H), 4,08 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,81-3,76 (m, 2H), 1,36 (t, J=7,2 Hz, 3H)

Preparación del ácido 6-((dimetilamino)metil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (Intermedio 120)



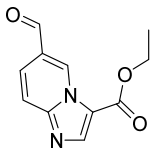
Paso 1; 6-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (Intermedio 121)



A una suspensión de 2-amino-5-piridinametanol (0,50 g, 4,03 mmol) y (Z)-2-cloro-3-etoxi-3-oxo-prop-1-en-1-olato de potasio (1,52 g, 8,06 mmol) en EtOH (5,0 mL) a 20 °C se añadió gota a gota ácido sulfúrico (0,21 mL, 4,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 15 minutos, y se agregó piridina (0,39 mL, 4,83 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante la noche. El solvente se concentró en presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y $NaHCO_{3(aq)}$ saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice,(0-100% EtOAc en ciclohexano, seguido de 3/1 EtOAc/EtOH) para dar el producto del título (645 mg, 73%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (s, 1H), 8,27-8,26 (m, 1H), 7,68 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, J=1,6, 9,2 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,41 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,63 (s, 1H), 1,43 (t, J=7,2 Hz, 3H).

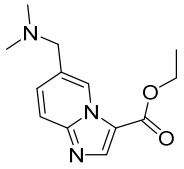
Paso 2; 6-formilimidazo[1,2-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (Intermedio 122)



A una mezcla de Intermedio 121 (460 mg, 2,09 mmol) en DCM (25 mL) se añadió óxido de manganeso(IV) (1816 mg, 20,9 mmol) y la reacción se agitó a RT durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de almohadilla de Celite y se lavó con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (414 mg, 91%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,05 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,92 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J=9,3 Hz, 1H), 4,47 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,46 (t, J=7,1 Hz, 3H)

Paso 3; 6-((dimetilamino)metil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (Intermedio 123)



A una solución de Intermedio 122 (210 mg, 0,962 mmol) en THF (2,5 mL) se añadió dimetilamina 2M (2,2 mL, 4,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a RT. Se añade una solución de $NaBH_3CN$ (67 mg, 1,06 mmol) en MeOH (0,25 mL) y AcOH (0,31 mL, 5,38 mmol) y la solución se agita durante 2 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se diluye con agua (10 mL) y se ajusta a pH 8 a 9 mediante la adición de $NaHCO_{3(aq)}$ saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, el extracto orgánico se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, (0-100% 3:1 EtOAc:EtOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (114 mg, 61%).

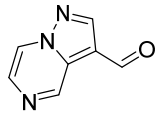
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (s, 1H), 8,29-8 ,28 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 4,42 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,33 (s, 6H), 1,43 (t, J=7,2 Hz, 3H)

Paso 4: Ácido 6-((dimetilamino)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (Intermedio 120)

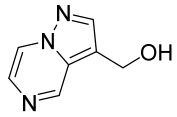
A una solución de NaOH 2 M (1,2 mL, 2,36 mmol) en MeOH (4,50 mL), se añadió el Intermedio 123 (144 mg, 0,582 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres días. La mezcla de reacción se concentró. El pH se acidificó a pH 2 con HCl acuoso 2M y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título sin purificación en el paso siguiente (rendimiento cuantitativo).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11,20 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,08 (dd, J=1,5, 9,3 Hz, 1H), 8,03 (dd, J=0,7, 9,3 Hz, 1H), 4,57-4,53 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,78 (s, 3H)

Preparación de pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbaldehído (Intermedio 124)



Paso 1; pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilmetanol (Intermedio 125)



A una solución de ácido pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxílico (130 mg, 0,797 mmol) en THF (20 mL) enfriada a 0 °C se agregó cloroformiato de isobutilo (0,12 mL, 0,956 mmol) y 4-metilmorfolina (0,11 mL, 0,956 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 horas antes de filtrar para eliminar el residuo sólido y agregar a una solución de $NaBH_4$ (45 mg, 1,20 mmol) en EtOH (5,0 mL) a 0 °C y se deja agitar durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2N y los extractos orgánicos se extrajeron con EtOAc antes de concentrar a presión reducida para dar el producto deseado (50 mg, 42%), que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2; pirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbaldehído (intermedio 124)

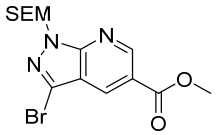
El intermedio 125 (60 mg, 0,402 mmol) se disolvió en THF (5,0 mL) y se añadió óxido de manganeso (IV) (350 mg, 4,02 mmol) antes de agitar a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de almohadilla de Celite y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (30 mg, 51%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,15 (s, 1H), 9,72 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,51 (dd, J=1,5, 4,7 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,22 (d, J=4,4 Hz, 1H).

Preparación de 3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(2-trimetilsililetoxi metil)pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (Intermedio 126)



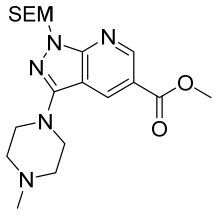
Paso 1; 3-bromo-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo (intermedio 127)



Se disolvió 3-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo (512 mg, 2,00 mmol) en DMF (6,0 mL) y se enfrió a 0 °C seguido de NaH (60%, 96 mg, 2,40 mmol) antes de la adición de SEM-Cl (0,71 mL, 4,00 mmol, 2,00 eq) y agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua antes de extraer con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El sólido se purificó mediante FCC (columna de 25 g, 0-100% de EtOAc en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (513 mg, 66%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,21 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,63 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,68-3,57 (m, 2H), 0,95-0,89 (m, 2H), 0,00 (s, 9H)

Paso 2; 3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(2-trimetilsililetoximetil) pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo (Intermedio 128)

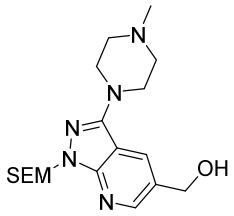


Una mezcla de Intermedio 127 (200 mg, 0,518 mmol), Cs_2CO_3 (253 mg, 0,777 mmol), 1-metilpiperazina (0,29 mL, 2,59 mmol) y XantPhos (45 mg,

0,0777 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se desgasificó bajo N_2, luego se agregó $Pd_2(dba)_3$ (24 mg, 0,0259 mmol), el tubo se tapó y la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Mezcla concentrada a sequedad. El residuo se purificó por FCC (0-50% [75:15:10 EtOAc:EtOH:7M NH_3/MeOH] en ciclohexano) para obtener el compuesto del título (133 mg, 63%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,08 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,72 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,69-3,53 (m, 6H), 2,67-2,59 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 0,98-0,89 (m, 2H), -0,05 (s, 9H)

Paso 3; [3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(2-trimetilsililetoximetil) pirazolo [3,4-b]piridin-5-il]metanol (Intermedio 129)

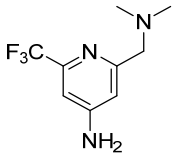


Una mezcla del Intermedio 128 (40 mg, 0,0986 mmol) en DCM (2,0 mL) se enfrió a 0 °C y se añadió hidruro de diisobutilaluminio 1 M (0,20 mL, 0,197 mmol). La mezcla se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se desactivó con agua y luego 0,5 mL NaOH 2N. Mezcla agitada durante 10 min y luego se agregó $MgSO_4$. La mezcla se filtró y se concentró a sequedad para obtener (45 mg, 100%) que se usó en el siguiente paso sin purificación.

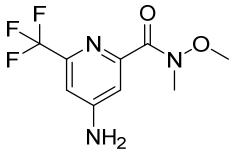
Paso 4; 3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(2-trimetilsililetoximetil) pirazolo [3,4-b]piridin-5-carbaldehído (Intermedio 126)

Siguiendo el procedimiento del Intermedio 125 a partir del Intermedio 129 (45 mg, 0,119 mmol) en 2-metil-THF (1,0 mL) a 50 °C durante 2 h, se obtuvo el compuesto del título (35 mg, 78%) y se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Preparación de: 2-((dimetilamino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-4-amina (Intermedio 130)



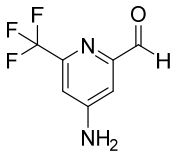
Paso 1: 4-amino-N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometil)picolinamida (Intermedio 131)



Preparado a partir de ácido 4-amino-6-(trifluorometil)picolínico (445 mg, 2,16 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (232 mg, 2,37 mmol) según el procedimiento general A. La purificación se realizó mediante sílice FCC (cartucho de 80 g, 0-50% de EtOAc en ciclohexano [+0,1% de NEt_3]) para proporcionar el compuesto del título (369 mg, 68%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,96 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,84-6,78 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,24 (s, 3H)

Paso 2: 4-amino-6-(trifluorometil) picolinaldehído (Intermedio 132)



A una solución agitada del Intermedio 131 (308 mg, 1,24 mmol) en THF (4,82 mL) enfriada en un baño de agua/hielo se le añadió $LiAlH_4$ (2M en THF, 0,62 mL, 1,24 mmol) gota a gota manteniendo la temperatura interna por debajo de 6 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se diluyó con Et_2O anhidro (5 mL). Se agregaron agua (47 µL), 15% $NaOH_{(ac)}$ (47 µL) y agua (141 µL), la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. Se añadió $MgSO_4$, la mezcla de reacción se agitó durante 15 min, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (252 mg, >100%), que se usó en el siguiente paso sin purificación

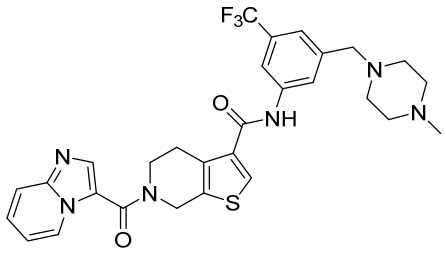
Método 12 de LC-MS (ESI): t_R = 0,95 minutos; m/z (M+1) = 191

Paso 3: 2-((dimetilamino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-4-amina (Intermedio 130)

Preparado a partir de Intermedio 132 (126 mg, 0,663 mmol) y dimetilamina (solución 2M en THF) (0,33 mL, 0,663 mmol) según el procedimiento general D. La purificación se realizó con sílice FCC (cartucho de 12 g, 0-8% 2 M NH_3/MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 44%).

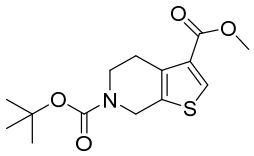
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6,78-6,77 (m, 2H), 6,49 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,18 (s, 6H).

Ejemplo 1; Preparación de 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 1

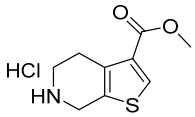
Paso 1; 3-metil 4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-3,6(5H)-dicarboxilato de 6-(tert-butilo) (Intermedio 35)



Se disolvieron ácido 6-(*tert*-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (1,249 g, 4,41 mmol) y carbonato de cesio (2,154 g, 6,61 mmol) en DMF anhidro (Volumen: 15 mL) luego se añadió CH_3I (0,413 mL, 6,61 mmol) en una porción. La solución se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (20 mL) luego se lava con NH_4Cl saturado (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. el producto bruto se purificó mediante FCC de fase directa (sílice, gradiente de n-heptano:AcOEt de 100:0 a 80:20) para

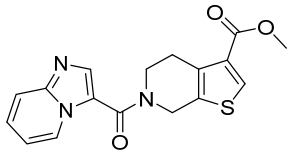
proporcionar el compuesto del título (1,21 g, 4,07 mmol, 92% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,98 (s, 1H) 4,62 (br s, 2H) 3,84 (s, 1H) 3,67 (t, J=5,70 Hz, 1H) 2,99 (br t, J=5,48 Hz, 1H) 1,49 (s, 1H)

Paso 2; clorhidrato de 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de metilo (Intermedio 36)



El Intermedio 35 (1,21 g, 4,07 mmol) se disolvió en HCl concentrado (7 mL, 230 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se agregó etanol a la reacción y el solvente se evaporó a presión reducida hasta obtener el compuesto del título (0,921 g, 3,94 mmol, 97% de rendimiento). El compuesto se usará en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3; 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de metilo (Intermedio 37)



Ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (208 mg, 1,284 mmol), Intermedio 36 (200 mg, 0,856 mmol) y TBTU (412 mg, 1,284 mmol) se disolvieron en 6 mL de DCM/DMF 1:1, luego se añadió DIPEA (0,598 mL, 3,42 mmol) en una porción. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. el producto en bruto se diluyó con DCM (10 mL) y luego se lavó con Solución saturada de NH_4Cl (2x 15 mL) y solución saturada de $NaHCO_3$ (2x15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por FCC de fase inversa (columna C18, gradiente A:B de 100:0 a 0:100 eluyente A: H_2O:ACN:HCOOH 95:5:0.1 Eluyente B:H_2O:ACN:HCOOH 5:95:0.1) para proporcionar el compuesto del título (155,2 mg, 0,455 mmol, 53,1% de rendimiento).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,05-9,10 (m, 1H) 8,04 (s, 1H) 7,99-8,03 (m, 1H) 7,81 (d, *J*=8,99 Hz, 1H) 7,42-7,50 (m, 1H) 7,04 (t, *J*=6,91 Hz, 1H) 5,03 (s, 2H) 4,09 (t, *J*=5,81 Hz, 2H) 3,87 (s, 3H) 3,22 (br t, *J*=5,59 Hz, 2H)

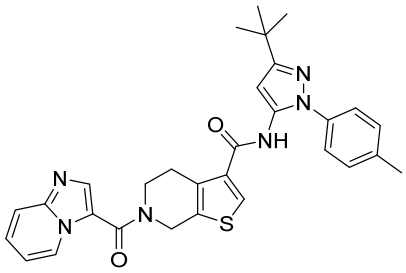
Paso 4: 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 1)

Se disolvió 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)anilina (84 mg, 0,308 mmol) en THF seco (Volumen: 6 mL, proporción: 1,500) en nitrógeno, la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min, luego se añadió gota a gota n-BuLi 2,5 M en hexano (0,098 mL, 0,246 mmol) en 5 min y la solución se agitó durante 1 h a -78 ºC. Una solución del Intermedio 37 (42 mg, 0,123 mmol) en THF (Volumen: 6 mL) gota a gota durante 10 min, luego se aumentó la temperatura a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante otra 1 h. Se añadieron 10 mL de agua a la solución y se evaporó el solvente. El producto en bruto se purificó por FCC de fase inversa (columna C18, gradiente A:B de 100:0 a 0:100 donde eluyente A = H_2O:ACN:HCOOH 95:5:0,1 y eluyente B = H_2O:ACN:HCOOH 5:95:0,1) para producir el compuesto del título (32 mg, 0,055 mmol, 45% de rendimiento).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,34 (s, 1H), 8,93 (d, J=6,80 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,99 Hz, 1H), 7,44 (br t, J=7,80 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,07 (t, J=6,72 Hz, 1H), 4,99 (br s, 2H), 3,95 (br t, J=5,59 Hz, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,01-3,10 (m, 2H), 2,27-2,43 (m, 8H), 2,15 (br s, 3H)

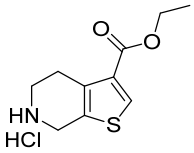
Método 1 de LC-MS (ESI): t_R = 0,92 minutos; m/z (M+1) = 583,2.

Ejemplo 2; Preparación de N-(3-(*tert*-butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 2:

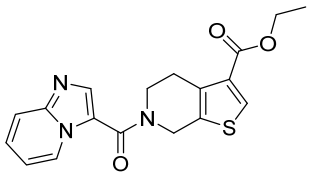
Paso 1; clorhidrato de 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo (Intermedio 38)



A una solución de 3-etilo 4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-3,6(5H)-dicarboxilato de 6-(tert-butilo) (4,88 g, 15,67 mmol) en Et_2O (Volumen: 78 mL), 4N HCl en dioxano (19,59 mL, 78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó toda una noche a temperatura ambiente. El sólido se separó y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (3,58 g, 14,45 mmol, 92% de rendimiento).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,58 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,39 – 3,34 (m, 2H), 3,07 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso 2; 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo (intermedio 39)

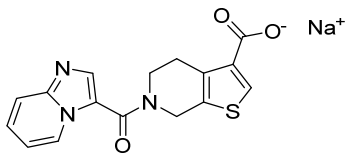


A una solución del Intermedio 38 (1,40 g, 5,65 mmol) y ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0,916 g, 5,65 mmol) en DCM (28,3 mL), se añadió DIPEA (5,92 mL, 33,9 mmol) seguido de T3P (6,73 mL, 11,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. El producto en bruto se diluyó con DCM, se añadió agua y esta mezcla se agitó durante 10 min. Luego, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con DCM

(3 x 50 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante FCC de fase directa (sílice, gradiente de DCM:MeOH de 100:0 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título (1,75 g, 4,92 mmol, 87% de rendimiento).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,03 (dt, J = 7,0, 1,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (dt, J = 9,0, 1,2 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 9,0, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 6,97 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,20 (tt, J = 5,9, 1,7 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso 3; 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de sodio (Intermedio 40)



A una solución del Intermedio 39 (1,75 g, 4,92 mmol) en MeOH (49,2 mL), se añadió NaOH 1M (4,92 mL, 4,92 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. El solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 – 8,89 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 1H), 7,08 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,92 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,12 (t, 5,8 Hz, 2H).

Etapa 4; N-(3-(*tert*-butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 2)

Preparado a partir del Intermedio 40 de sodio (100 mg, 0,286 mmol) y 3-(*tert*-butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-amina (65,6 mg, 0,286 mmol) según el procedimiento general G. El producto en bruto se enfrió, se diluyó con DCM y se añadió agua. La mezcla se agitó durante 15 min y se separaron las fases. Las fases orgánicas se lavaron con ácido cítrico al 5%, agua y salmuera, se secaron

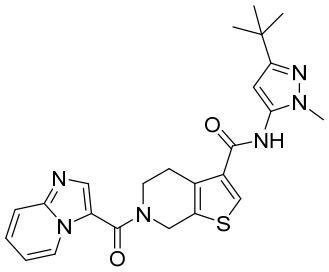
sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (23,1 mg, 0,043 mmol, 15% de rendimiento)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,04 (s, 1H), 8,94 (dt, J = 7,0, 1,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,73 (dt, J = 9,0, 1,2 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 9,0, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,09 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,93 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

Método 2 de LC-MS (ESI): t_R = 2,18 minutos; m/z (M+1) = 539,0.

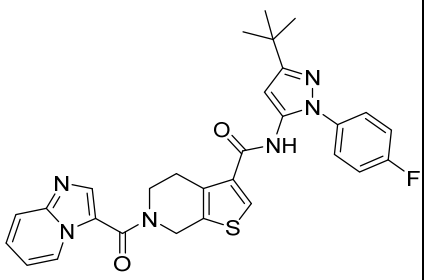
Los compuestos informados en la siguiente tabla se prepararon por medio de acoplamiento amido como se describe en el Ejemplo 2, pasos 1 a 4, aplicando la amina correspondiente, disponible comercialmente o sintetizada previamente en el paso 4. Las modificaciones de los agentes de acoplamiento (p. ej., HATU en lugar de T3P), las condiciones de purificación cromatográfica o de base libre de sal (p. ej., HPLC preparatoria o cromatografía en columna rápida) se informaron en la tabla. Para el Ejemplo 44 y el Ejemplo 45, la configuración absoluta se asignó por inferencia, realizando reacciones químicas no racemizantes en reactivos cuya configuración absoluta se conoce.

Ejemplo N.º	**Estructura**	**Procedimientos generales - Cantidad de reactivos**	**Cantidad de producto (rendimiento)**	**Método de purificación**	**Datos**

3		Procedimiento general G Amina: 43,9 mg (1,0 eq) Intermedio 40: 100 mg (1,0 eq)	21,7 mg (16%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,03 (s, 1H), 8,95 (dt, J = 7,0, 1,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,73 (dt, J = 9,1, 1,2 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 9,1, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,09 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,97 (t, J = 5,7 Hz,

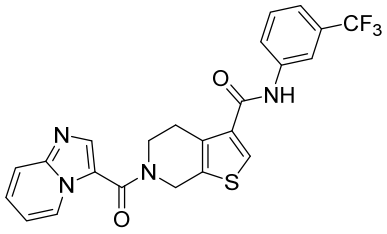
					2H), 3,62 (s, 3H), 3,05 (s, 2H), 1,23 (s, 9H). LC-LC(ESI): método 3 t_R = 2,80 min; m/z (M+1) = 463.
4		Procedimiento general G Amina: 54,7 mg, 0,286 mmol) Intermedio 40: 100 mg (1,0 eq)	18,8 mg (13%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,96 (dt, J = 7,0, 1,3 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J =

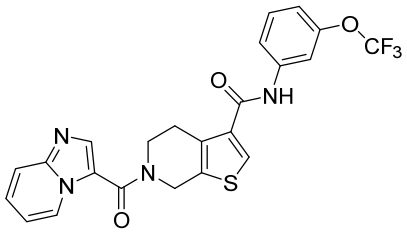
					9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,73 (dt, J = 9,0, 1,2 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 8,8, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,10 (td, J = 6,9, 1,4 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,98 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,07 (s, 2H). LC-LC(ESI): método 3

					t_R = 2,80 minutos; m/z (M+1) = 463.
5		Procedimiento general G Amina: 0,067 g, 0,286 mmol) Intermedio 40: 100 mg (1,0 eq)	4mg (3%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,96 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H),

					5,04 (s, 2H), 4,04 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,02 (s, 2H), 1,36 (s, 9H). LC-LC(ESI): método 2 t_R = 2,05 minutos; m/z (M+1) = 543,2
6		Procedimiento general G Amina: 61,6 mg, 0,286 mmol) Intermedio 40: 100 mg (1,0 eq)	9,8mg (7%)	HPLC+ preparativa lavado con solución $NaHCO_3$	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 8,95 (dt, J = 7,0, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,77 – 7,69 (m,

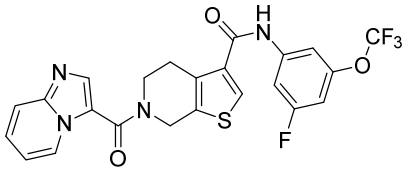
					1H), 7,57 – 7,43 (m, 5H), 7,36 – 7,29 (m, 1H), 7,10 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,93 (s, 2H), 1,32 (s, 9H). LC-LC(ESI): método 3 t_R = 2,44 minutos; m/z (M+1) = 525,2

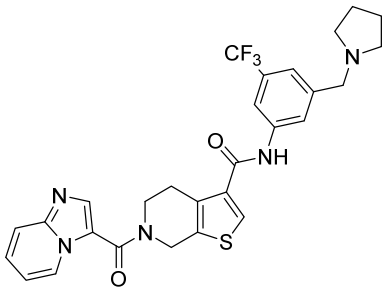
7		Procedimiento general G Amina: 0,036 mL, 0,286 mmol) Intermedio 40: 100 mg (1,0 eq)	23 mg (17%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,98 (dt, J = 7,1, 1,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (dt, J = 9,1, 1,2 Hz, 1H), 7,53 (ddt, J = 10,4, 4,1, 2,1 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (td, J = 6,9, 1,2 Hz,

					1H), 5,08 (s, 2H), 4,10 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 6,0 Hz, 2H). LC-LC(ESI): método 2 t_R = 1,96 minutos; m/z (M+1) = 471.
8		Procedimiento general G Amina: (0,046 mL, 0,344 mmol) Intermedio 40: 100 mg (1,0 eq)	35 mg (25%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1H), 8,96 (dt, J = 7,0, 1,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,89 (s, 1H),

					7,78 – 7,65 (m, 2H), 7,53 – 7,40 (m, 2H), 7,15 – 7,02 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,98 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,06 (s, 2H). LC-LC(ESI): método 4 t_R = 2,46 minutos; m/z (M+1) = 487,0
9		Procedimiento general G Amina: (0,083 g, 0,429 mmol)	36 mg (25%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,35 (s, 1H), 8,95 (dt, J = 7,0, 1,2 Hz, 1H), 8,36

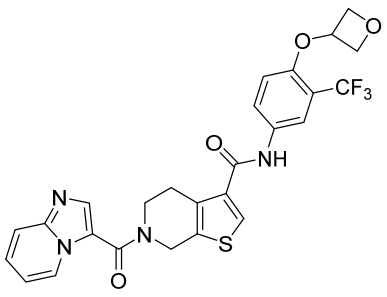
		Intermedio 40: 100 mg (1,0 eq) T3P: 2,0 eq			(s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,73 (dt, J = 9,0, 1,2 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 8,8, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,97 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,07 (s, 2H), 1,58 (s, 6H). LC-LC(ESI): método 3 t_R = 2,35 minutos; m/z (M+1) = 504,1

10		Procedimiento general G Amina (0,059 mL, 0,429 mmol) Intermedio 40: 75 mg	12,7 mg (12%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,55 (s, 1H), 8,96 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,78 – 7,64 (m, 3H), 7,46 (ddd, J = 8,8, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,15 – 7,01 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,98 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,07 (s, 2H) LC-LC(ESI): método 2

					t_R = 2,13 minutos; m/z (M+1) = 505,0
11		Procedimiento general G Amina (Intermedio 26) (118 mg, 0,420 mmol) Intermedio 40: 140 mg, 0,420 mmol	8 mg 4%	FCC en fase inversa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1H), 8,96 (td, J=1,0, 7,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,14-8,11 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (td, J=1,0, 9,0 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J=1,5, 7,0, 9,0 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,10 (dt,

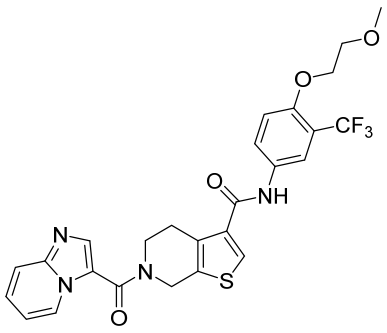
					J=1,0, 7,0 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,99 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,11-3,05 (m, 2H), 2,48-2,43 (m, 4H), 1,75-1,67 (m, 4H). LC-LC(ESI): método 5 t_R = 2,85 minutos; m/z (M+1) = 554,2
12		Procedimiento general G Amina (Intermedio 2)	31 mg 36%	Filtración después de desactivar el agua	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,04 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H),

		(38 mg, 0,153 mmol) Intermedio 40: 51 mg (1,0 eq)			7,86 (dd, J=2,6, 8,9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 2H), 5,02 (s, 3H), 4,12-4,06 (m, 3H), 4,00-3,93 (m, 3H), 3,23 (t,, J= 5.7Hz, 2H), 2,23-2 ,17 (m, 2H). LC-LC(ESI): método 6 t_R = 4,39 minutos; m/z

					(M+1) = 557,3
13		Procedimiento general G Amina (36 mg, 0,153 mmol, Intermedio 3) Intermedio 40: 50 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó como ácido para desbloq	14 mg 16%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,97 (d, J=6,9 Hz, 1H), 8,16-8,12 (m, 3H), 7,90 (dd, J=2,6, 9,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,92 (d,

		uear la sal por medio de un lavado ácido.			J=9,0 Hz, 1H), 5,43-5,39 (m, 1H), 5,03-4,94 (m, 4H), 4,56 (dd, J=5,0, 7,7 Hz, 2H), 3,99 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,08-3,07 (m, 2H) LC-LC(ESI): método 7 t_R = 3,74 min; m/z (M+1) = 543,3
14		Procedimiento general G Amina (Interme	12 mg 13%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,98 (d, J=6,9 Hz,

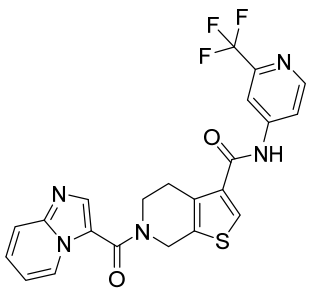
		dio 4) (43 mg, 0,153 mmol) Interme dio 40: 50 mg (1,0 eq) El Interme dio 40 se usó como ácido para desbloq uear la sal por medio de un lavado ácido.			1H), 8,16 (d, J=7,0 Hz, 2H), 8,08 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,96 (dd, J=2,5, 9,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,33 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,13-7 ,09 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,71 (dd, J=6,0, 8,0 Hz, 2H), 4,47 (t, J=6,1 Hz, 2H), 4,32

					(d, J=6,3 Hz, 2H), 3,99 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,46-3,39 (m, 1H), 3,08 (s, 2H) LC-LC(ESI): método 6 t_R = 4,27 minutos; m/z (M+1) = 557,4
15		Procedimiento general G Amina (Intermedio 5) (36 mg, 0,153 mmol) Intermedio 40:	23 mg 27%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,04 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (dd, J=2,6, 8,9 Hz, 1H), 7,73-7,70 (m,

		50 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido.			2H), 7,65 (d, J=3,1 Hz, 2H), 7,37 (t, J=7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,97 (t, J=6,7 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,21 (t, J=4,8 Hz, 2H), 4,10 (t, J=5,8 Hz, 2H), 3,79 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,23 (t, J=5,6 Hz, 2H).

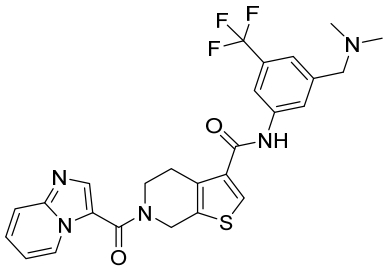
					LC-LC(ESI): método 6 t_R = 4,51 minutos; m/z (M+1) = 545. 4
16		Procedimiento general G Amina (Intermedio 9) (34 mg, 0,153 mmol) Intermedio 40: 50 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó como	27 mg 33%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,97 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J=3,0 Hz, 2H), 8,07 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, J=2,6, 9,0 Hz, 1H), 7,75 (d,

		ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido.			J=9,0 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,30 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,86 (t, , J=5,5 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,99 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,74 (q, J=5,2 Hz, 2H), 3,08 (s, 2H). LC-LC(ESI): método 7 t_R = 3,26 minutos; m/z

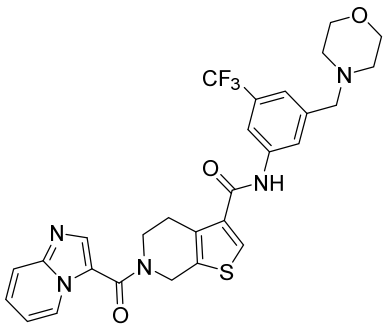
					(M+1) = 531,3
17		Procedimiento general H Amina (25 mg, 0,153 mmol) Intermedio 40: 50 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó como ácido para desbloq	10 mg 14%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,81 (s, 1H), 8,97 (td, J=1,0, 7,0 Hz, 1H), 8,67 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,28 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,00 (dd, J=2,0, 5,5 Hz, 1H), 7,75

		uear la sal por medio de un lavado ácido.			(td, J=1,0, 9,0 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J=1,5, 7,0, 9,0 Hz, 1H), 7,11 (dt, J=1,5, 7,0 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,00 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,10 (t, J=5,5 Hz, 2H) LC-LC(ESI): método 6 t_R = 4,12 minutos; m/z (M+1) = 472,2

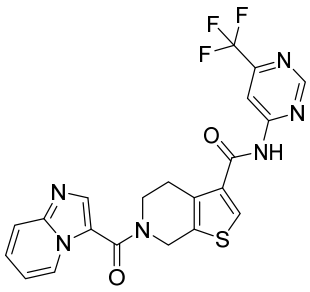
18		Procedimiento general H Amina (63 mg, 0,153 mmol) Intermedio 40: 50 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido.	35 mg 39%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,37 (s, 1H), 8,98 (td, J=1,0, 7,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,98 (dd, J=2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,75 (td, J=1,0, 9,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,11 (dt, J=1,5, 7,0 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H),

					4,00 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,09 (t, J=5,5 Hz, 2H), 2,45-2,27 (m, 8H), 2,17 (s, 3H) LC-LC(ESI): método 6 t_R = 4,27 minutos; m/z (M+1) = 583,3
19		Procedimiento general H Amina (Intermedio 17) (32 mg, 0,153 mmol)	25 mg 33%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H), 8,98 (td, J=1,0, 7,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,14

		Intermedio 40: 50 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido.			(s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (td, J=1,0, 9,0 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,11 (dt, J=1,0, 7,0 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,00 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,13-3,07 (m, 2H), 2,20 (s, 6H) LC-LC(ESI): método 7 t_R = 2,76 minutos; m/z

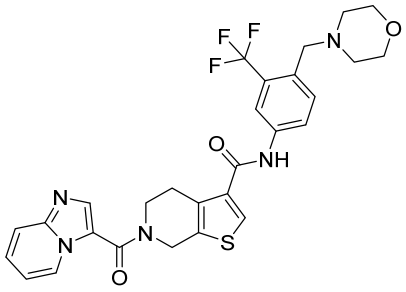
					(M+1) = 528,2
20		Procedimiento general H Amina (Intermedio 12) (38 mg, 0,145 mmol) Intermedio 40: 50 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó como ácido	38 mg 47%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 8,98 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (td, J=1,0, 9,0 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,12 (dt,

		para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido.			J=1,5, 7,0 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,00 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,61 (t, J=4,5 Hz, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,11-3,08 (m, 2H), 2,43-2,37 (m, 4H) LC-LC(ESI): método 7 t_R = 2,80 minutos; m/z (M+1) = 570,3

21		Procedimiento general H Amina (25 mg, 0,153 mmol) Intermedio 40: 50 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido.	2,2 mg 3%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,97 (td, J=1,0, 7,0 Hz, 1H), 8,57 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,75 (td, J=1,0, 9,0 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J=1,5, 7,0, 9,0 Hz, 1H), 7,11 (dt, J=1,0, 7,0 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,00 (t,

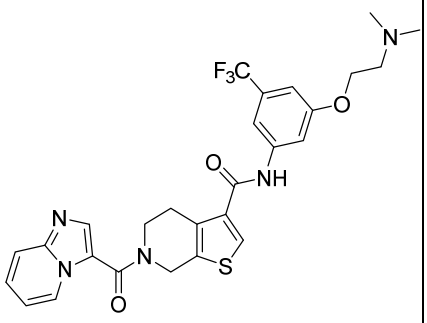
					J=6,0 Hz, 2H), 3,12 (t, J=5,5 Hz, 2H) LC-LC(ESI): método 7 t_R = 3,52 minutos; m/z (M+1) = 473,4
22		Procedimiento general H Amina (Intermedio 24) (61 mg, 0,217 mmol) Intermedio 40: El Intermedio 40 se usó	17 mg 14%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1H), 8,98 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,98 (dd, J=2,0, 8,5 Hz,

		como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido.			1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,11 (dt, J=1,0, 7,0 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,10-3,06 (m, 2H), 2,50-2,45 (m, 4H), 1,76-1,71 (m, 4H) LC-LC(ESI): método 7 t_R = 2,70 minutos; m/z (M+1) = 554,3

23		Procedimiento general H Amina (Intermedio 25) (64 mg, 0,217 mmol) Intermedio 40: 70 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido.	22 mg 18%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H), 8,98 (td, J=1,0, 7,0 Hz, 1H), 8,20-8 ,18 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (dd, J=2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,11 (dt, J=1,0, 7,0 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,00 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,63-3,59 (m, 6H), 3,11-3,07 (m,

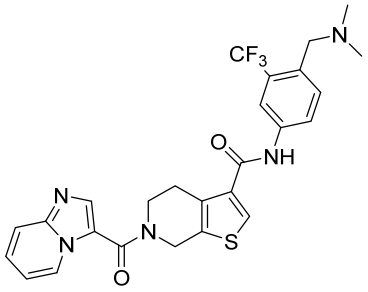
					2H), 2,42-2,37 (m, 4H). LC-LC(ESI): método 7 t_R = 2,67 minutos; m/z (M+1) = 570,3
24		Procedimiento general H Amina (Intermedio 16) (44 mg, 0,153 mmol) Intermedio 40: 50 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó	10 mg 10%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (s, 1H), 8,98 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H),

		como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido.			7,01 (s, 1H), 5,04-5,02 (m, 2H), 4,18 (t, J=5,7 Hz, 2H), 4,00 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,60 (t, J=4,6 Hz, 4H), 3,08 (s, 2H), 2,73 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,53-2,49 (m, 4H). LC-LC(ESI): método 7 t_R = 2,28 minutos; m/z (M+1) = 600

25		Procedimiento general H Amina (Intermedio 17) (50 mg, 0,200 mmol) Intermedio 40: 65 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido.	23 mg 20%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (s, 1H), 8,98 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,21-8,15 (m, 2H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,16-4,11 (m, 2H), 4,00 (t, J=5,8 Hz, 2H), 3,09-3,07 (m, 2H), 2,69-2,64 (m,

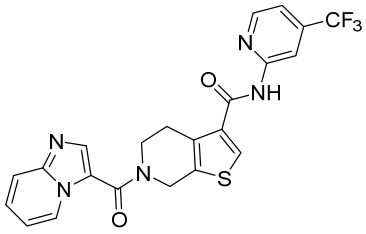
					2H), 2,24 (s, 6H). LC-LC(ESI): método 7 t_R = 2,83 minutos; m/z (M+1) = 558
26		Procedimiento general H Amina (Intermedio 18) (55 mg, 0,200 mmol) Intermedio 40: 65 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó	48 mg 39%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (s, 1H), 8,98 (d, J=6,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15-8 ,15 (m, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,14-7,09 (m,

		como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido.			1H), 7,00 (s, 1H), 5,04-5,02 (m, 2H), 4,16 (t, J=5,8 Hz, 2H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,83 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,57-2,51 (m, 4H), 1,73-1,68 (m, 4H). LC-LC(ESI): método 7 t_R = 2,95 minutos; m/z (M+1) = 584

27		Procedimiento general H Amina (Intermedio 28) (55 mg, 0,200 mmol) Intermedio 40: 65 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido.	1,97 mg 3%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,37 (s, 1H), 8,99-8,96 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,00 (dd, J=2,0, 8,7 Hz, 1H), 7,75 (td, J=1,1, 9,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,11 (dt, J=1,2, 6,9 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,02-3,98

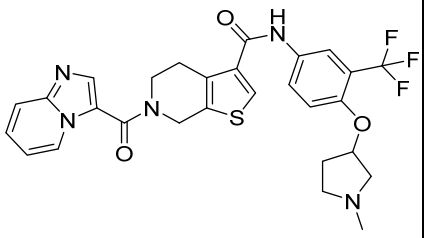
		DIPEA reemplaza a TEA			(m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,11-3,08 (m, 2H), 2,19 (s, 6H) LC-LC(ESI): método 7 t_R = 2,54 minutos; m/z (M+1) = 528
28		Procedimiento general H Amina (16 mg, 0,096 mmol) Intermedio 40: 31 mg (1,0 eq) El Intermedio 40	1,8 mg 4%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 9,15 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,98 (td, J=1,1, 6,9 Hz, 1H), 8,72-8,70 (m, 1H), 8,63-8,60 (m, 1H), 8,28

		se usó como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido. DIPEA reemplaza a TEA			(s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,75 (td, J=1,1, 9,0 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,12 (dt, J=1,2, 6,9 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,13-3,07 (m, 2H). LC-LC(ESI): método 7 t_R = 3,42 minutos; m/z (M+1) = 472

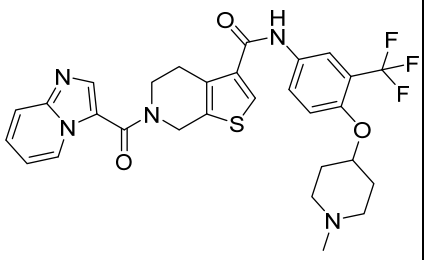
29		Procedimiento general H Amina (26 mg, 0,160 mmol) Intermedio 40: 52 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido. Py reemplaza al	10,6 mg 14%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 8,98 (td, J=1,1, 7,0 Hz, 1H), 8,68 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,51 (t, J=0,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,75 (td, J=1,1, 9,1 Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,48 (ddd, J=1,3, 6,7, 9,1 Hz, 1H), 7,11 (dt, J=1,2, 6,9 Hz,

		solvente y a TEA			1H), 5,05 (s, 2H), 4,01 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,15-3,09 (m, 2H). LC-LC(ESI): método 6 t_R = 4,41 minutos; m/z (M+1) = 472,3
30		Procedimiento general H Amina (26 mg, 0,160 mmol) Intermedio 40: 52 mg (1,0 eq) El Interme	9 mg 12%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,32 (s, 1H), 9,09 (d, J=4,9 Hz, 1H), 9,00 (d, J=6,9 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28-8,24 (m, 1H),

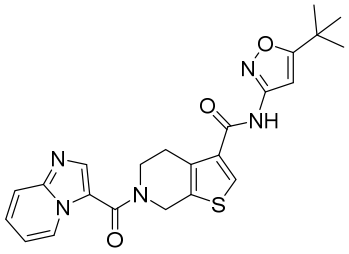
		dio 40 se usó como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido. DIPEA reemplaza a TEA			7,83-7,79 (m, 1H), 7,72 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,60 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,21 (t, J=7,1 Hz, 1H), 5,04-5,04 (m, 2H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,10-3,08 (m, 2H) LC-LC(ESI): método 7 t_R = 3,14 minutos; m/z (M+1) = 473

31		Procedimiento general G Amina (Intermedio 6) (45 mg, 0,153 mmol) Intermedio 40: 50 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido.	7 mg 8%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,97 (d, J=6,9 Hz, 1H), 8,15 (s, 2H), 8,07 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, J=2,6, 9,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,20 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 5,05-4,96 (m, 3H), 3,99 (t,

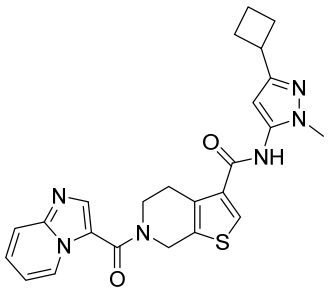
					J=5,6 Hz, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,90 (dd, J=6,2, 10,5 Hz, 1H), 2,70-2,54 (m, 2H), 2,46-2,29 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,83-1,75 (m, 1H) LC-LC(ESI): método 6 t_R = 4,21 minutos; m/z (M+1) = 570

32		Procedimiento general G Amina (Intermedio 7) (47 mg, 0,153 mmol) Intermedio 40: 50 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido.	19 mg 20%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,97 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 2H), 8,07 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, J=2,5, 9,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,32 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=7,0, 7,0 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H),

					4,60-4,56 (m, 1H), 3,99 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,29-3,29 (m, 2H), 3,09-3,08 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,18 (s, 3H),1,95-1,90 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 2H). LC-LC(ESI): método 7 t_R = 2,79 minutos; m/z (M+1) = 584

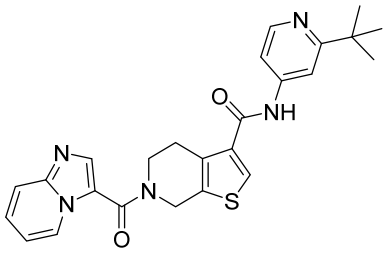
33		Procedimiento general I Amina (21 mg, 0,150 mmol) Intermedio 40: 49 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido.	3,9 mg 7%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 8,99-8,95 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,11 (dt, J=1,2, 6,9 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,01-3,96 (m, 2H), 3,11-3,05 (m, 2H), 1,33 (s, 9H) LC-LC(ESI): método 7

					t_R = 3,75 minutos; m/z (M+1) = 450,3
34		Procedimiento general I Amina (16 mg, 0,117 mmol) Intermedio 40:38 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó como ácido para desbloq	4,1 mg 9%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,78 (s, 1H), 8,97 (td, J=1,1, 6,9 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,11 (dt, J=1,2, 6,9 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,02-

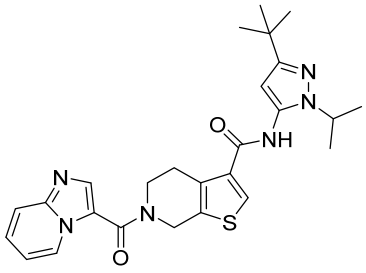
		uear la sal por medio de un lavado ácido.			3,97 (m, 2H), 3,12-3,07 (m, 2H), 1,29 (s, 9H) LC-LC(ESI): método 7 t_R = 3,65 minutos; m/z (M+1) = 450,3
35		Procedimiento general I Amina (19 mg, 0,124 mmol) Intermedio 40: 40 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó	4,1 mg 9%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,07 (s, 1H), 8,97 (td, J=1,1, 7,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,75 (td, J=1,1, 9,0 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,11

		como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido.			(dt, J=1,2, 6,9 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,09-3,04 (m, 2H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,16-2,09 (m, 2H), 2,01-1,81 (m, 2H) LC-LC(ESI): método 7 = 3,21 minutos; m/z (M+1) = 461,3

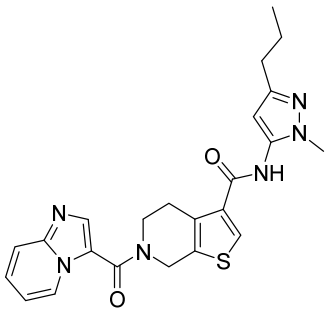
36		Procedimiento general I Amina (30 mg, 0,213 mmol) Intermedio 40: 70 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido.	35 mg 41%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,05 (s, 1H), 8,97 (td, J=1,1, 7,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,75 (td, J=1,1, 9,0 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J=1,3, 6,8, 9,0 Hz, 1H), 7,11 (dt, J=1,3, 6,9 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,99 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H),

					3,07 (t, J=5,4 Hz, 2H), 2,88-2,77 (septeto, J=7,0 Hz, 1H), 1,19 (d, J=7,0 Hz, 6H) LC-LC(ESI): método 7 = 3,08 minutos; m/z (M+1) = 449,3
37		Procedimiento general I Amina (36 mg, 0,211 mmol) Intermedio 40: 69mg (1,0 eq)	19 mg 28%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,37 (s, 1H), 8,98 (td, J=1,2, 7,1 Hz, 1H), 8,41 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H),

		El Intermedio 40 se usó como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido.			8,15 (s, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,63 (dd, J=1,9, 5,5 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J=1,3, 6,8, 9,0 Hz, 1H), 7,11 (dt, J=1,2, 6,9 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,11-3,06 (m, 2H), 1,32 (s, 9H). LC-LC(ESI): método 6 = 4,21 minutos; m/z

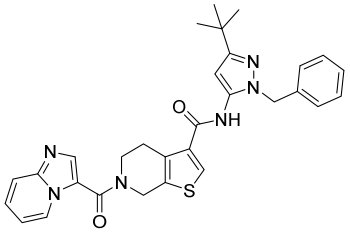
					(M+1) = 460,3
38		Procedimiento general I Amina (38 mg, 0,210 mmol) Intermedio 40: 68 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó como ácido para desbloquear la	27,7 mg 35%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,97 (td, J=1,1, 7,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,75 (td, J=1,1, 9,0 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J=1,3, 6,8, 9,0 Hz, 1H), 7,11 (dt, J=1,2, 6,9 Hz,

		sal por medio de un lavado ácido.			1H), 6,05 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,46-4,35 (hept, J=6,6 Hz, 1H), 4,02-3 ,96 (m, 2H), 3,09-3,03 (m, 2H), 1,34 (d, J=6,6 Hz, 6H), 1,25 (s, 9H). LC-LC(ESI): método 7 = 3,97 minutos; m/z (M+1) = 491,4

39		Procedimiento general I Amina (30 mg, 0,213 mmol) Intermedio 40: 70 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido.	40 mg 59%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (s, 1H), 8,97 (td, J=1,1, 7,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,75 (td, J=1,1, 9,0 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J=1,3, 6,8, 9,0 Hz, 1H), 7,11 (dt, J=1,2, 6,9 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,99 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H),

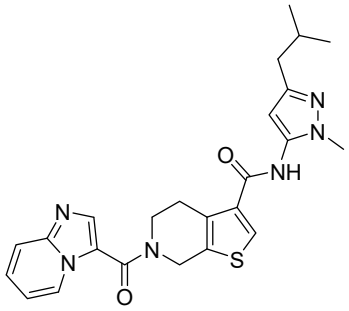
					3,10-3,03 (m, 2H), 2,46 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,65-1,54 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,4 Hz, 3H) LC-LC(ESI): método 7 = 3,08 minutos; m/z (M+1) = 449,3
40		Procedimiento general I Amina (46,6 mg, 0,211 mmol) Intermedio 40:	39 mg 44%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,97 (td, J=1,1, 7,0 Hz, 1H), 8,16-8,14 (m, 2H), 7,75 (td, J=1,1,

		69 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido.			9,0 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J=1,3, 6,8, 9,0 Hz, 1H), 7,11 (dt, J=1,2, 6,9 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,07-4,98 (m, 4H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,08-3,04 (m, 2H), 1,26 (s, 9H). LC-LC(ESI): método 7 = 3,97 minutos; m/z (M+1) = 531,3

41		Procedimiento general I Amina (48 mg, 0,213 mmol) Intermedio 40: 70 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido.	47 mg 57%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,07 (s, 1H), 8,96 (td, J=1,1, 7,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,75 (td, J=1,1, 9,0 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J=1,3, 6,8, 9,0 Hz, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 3H), 6,21 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,01 (s, 2H),

					3,97-3,91 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 2H), 1,26 (s, 9H). LC-LC(ESI): método 7 = 4,12 minutos; m/z (M+1) = 539,3
42		Procedimiento general I Amina (35 mg, 0,211 mmol) Intermedio 40: 69 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó	30,6 mg 42%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,98 (s, 1H), 8,97 (td, J=1,1, 7,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,75 (td, J=1,1, 9,0 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J=1,3,

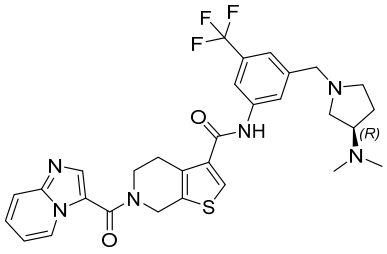
		como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido.			6,8, 9,0 Hz, 1H), 7,11 (dt, J=1,2, 6,9 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,02-3,93 (m, 4H), 3,08-3,03 (m, 2H), 1,29 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,25 (s, 9H). LC-LC(ESI): método 7 = 3,53 minutos; m/z (M+1) = 477,3

43		Procedimiento general I Amina (35 mg, 0,211 mmol) Intermedio 40: 69mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido.	30,6 mg 42%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (s, 1H), 8,97 (td, J=1,1, 7,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,75 (td, J=1,1, 9,1 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J=1,3, 6,8, 9,0 Hz, 1H), 7,11 (dt, J=1,2, 6,9 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,99 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H),

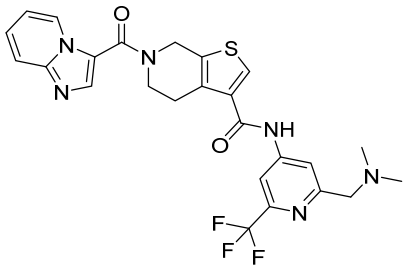
					3,10-3,04 (m, 2H), 2,35 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,92-1,81 (m, 1H), 0,91 (d, J=6,7 Hz, 6H). LC-LC(ESI): método 7 = 3,32 minutos; m/z (M+1) = 463,3
44		Procedimiento general I Amina (Intermedio 13) (147 mg, 0,513 mmol)	187 mg 71%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40-10 ,38 (m, 1H), 8,98 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,13

		Intermedio 40: 168mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido.			(s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (td, J=1,1, 9,1 Hz, 1H), 7,48 (ddt, J=1,3, 5,3, 4,5 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,11 (ddd, J=6,9, 6,9, 1,2 Hz, 1H), 5,06-5,02 (m, 2H), 4,03-3,97 (m, 2H), 3,71 (d, J=13,6 Hz, 1H), 3,58 (d, J=13,7 Hz, 1H), 3,10-3,06 (m, 2H),

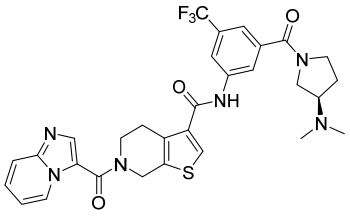
					2,76-2,67 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H), 2,10-2 ,09 (m, 6H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 1H) LC-LC(ESI): método 7 = 2,56 minutos; m/z (M+1) = 597,5

45		Procedimiento general I Amina (Intermedio 14) (160 mg, 0,555 mmol) Intermedio 40: 181 mg (1,0 eq) El Intermedio 40 se usó como ácido para desbloquear la sal por medio de un lavado ácido.	87 mg 31%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 8,98 (td, J=1,1, 7,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15-8 ,12 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (td, J=1,1, 9,0 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J=1,3, 6,8, 9,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,11 (dt, J=1,2, 6,9 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,03-3 ,97 (m, 2H),

					3,71 (d, J=13,7 Hz , 1H), 3,58 (d, J=13,7 Hz , 1H), 3,12-3,06 (m, 2H), 2,76-2 ,67 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H), 2,09 (s, 6H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,68-1 ,59 (m, 1H) LC-MS (ESI): Método 7 t_R = 2,58 minutos; m/z

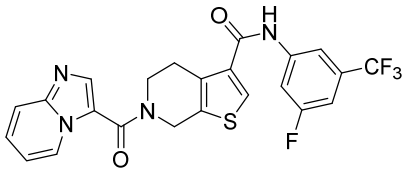
					(M+1) = 597,4
129		Procedimiento general I Intermedio 130 (28 mg, 1,21 mmol) Intermedio 40: 38 mg (1,15 eq) El Intermedio 40 se usó	5 mg 7%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 8,98 (td, J=1,1, 7,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75 (td, J=1,1, 9,0 Hz, 1H), 7,48 (ddd,

		como ácido.			J=1,3, 6,8, 9,0 Hz, 1H), 7,11 (dt, J=1,2, 6,9 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,03-3,97 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H), 2,25 (s, 6H). Método 7 de LC-MS (ESI): t_R = 2,58 minutos; m/z [M+H]+ = 529,5

130		Procedimiento general I Intermedio 111 (44 mg, 1,47 mmol) Intermedio 40: 40 mg (0,9 eq) El Intermedio 40 se usó como ácido.	49 mg 64%	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,52 (s, 1H), 8,98 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,28 (d, J=7,1 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,16 (t, J=1,7 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,56 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 5,06-5,03 (m, 2H), 4,00 (t, J=5,7 Hz,

					2H), 3,78-3,46 (m, 3H), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,12-3,07 (m, 2H), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,13-2,11 (m, 3H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 1H) Método 7 de LC-MS (ESI): t_R = 2,82 minutos; m/z (M+1) = 611,2.

Ejemplo 46; Preparación de N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 46:

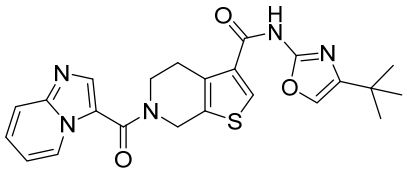
Paso 1; N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

El intermedio 40 (100 mg, 0,286 mmol) y 3-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (0,056 mL, 0,429 mmol) se disolvieron en piridina anhidra (2,863 mL). La solución se enfrió a 5 °C y $POCl_3$ (0,059 mL, 0,630 mmol). La reacción se agitó hasta que se observó la conversión de SM. La RM se diluyó con AcOEt y se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$, agua y salmuera. Las fases orgánicas luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó mediante FCC (DCM a MeOH al 10% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (6 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 4%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,58 (s, 1H), 8,96 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,01-7,91 (m, 2H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,98 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,07 (s, 2H).

Método 2 de LC-MS (ESI): t_R = 2,21 minutos; m/z (M+1) = 489,0

Ejemplo 47; Preparación de N-(4-(*tert*-butil)oxazol-2-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 47:

Paso 1; N-(4-(*tert*-butil)oxazol-2-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

A una suspensión de la forma ácida del Intermedio 40 (40 mg, 0,122 mmol) y 4-*tert*-butiloxazol-2-amina (24 mg, 0,171 mmol) en DMF (0,60 mL), se añadió 1-metilimidazol (0,034 mL, 0,428 mmol), seguido de TCFH (51 mg, 0,183 mmol).

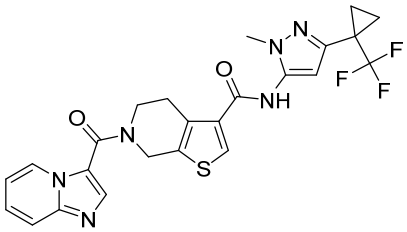
La mezcla de reacción se agitó a ta durante 72 h, se repartió entre $NaHCO_{3(ac)}$ saturado y DCM, y la fase acuosa se extrajo con 3xDCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaCl_{(ac)}$ saturado, se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. Purificación por HPLC preparatoria de fase inversa (Xbridge Phenyl 19 x 150 mm, 10 µm 40-100% MeOH/agua [10 mM NH_4HCO_3], 20 mL/min, temperatura ambiente) dio el compuesto del título (1,55 mg, 2%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,34 (s, 1H), 8,97 (td, J=1,1, 7,1 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,74 (td, J=1,1, 9,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,11 (dt, J=1,2, 6,9 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,01-3,96 (m, 2H), 3,09-3,04 (m, 2H), 1,23 (s, 9H).

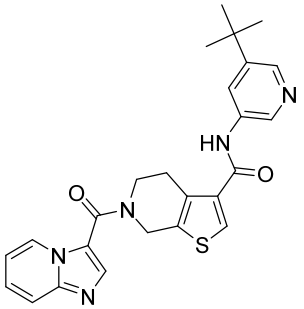
Método 7 de LC-MS (ESI): t_R = 3,46 minutos; m/z (M+1) = 450,2

Los compuestos informados en la siguiente tabla se prepararon por medio de acoplamiento amido como se describe en el Ejemplo 47, paso 1, aplicando la amina correspondiente, disponible comercialmente o sintetizada previamente en el paso 1. El solvente se especifica si no es DMF.

Ejemplo N.º	**Estructura**	**Procedimientos generales - Cantidad de reactivos**	**Cantidad de producto (rendimiento)**	**Método de purificación**	**Datos**

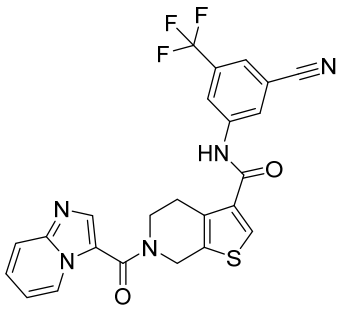
114		Procedimiento general G 2-metil-5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirazol-3-amina (47 mg, 0,23 mmol): Intermedio 40: 75 mg, (1,0 eq)	89 mg (73 %)	Sin más purificación	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,37 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,97 (t, J=6,8 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,09 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,21 (t,

					J=5,1 Hz, 2H), 1,34-1,22 (m, 4H). LCMS (ESI): Método 7 t_R = 3,50 minutos; m/z [M+1+]+ = 515,5
115		5-(1,1-difluoroetil)piridin-3-amina (36 mg, 0,23 mmol): Intermedio 40: 75 mg, (1,0 eq)	61 mg (54 %)	Sin más purificación	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,03 (d, J=6,6 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,42-7,34

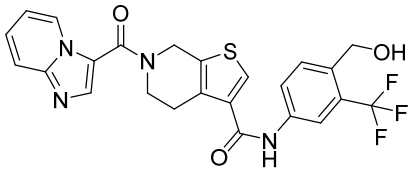
					(m, 1H), 6,99 (t, J=6,7 Hz , 1H), 5,00 (s, 2H), 4,10 (t, J=5,9 Hz , 2H), 3,25 (s, 2H), 1,99 (t, J=18,3 H z, 3H). LCMS (ESI): Método 7 t_R 3,17 minutos; m/z [M+H+]+, = 468,4
117		Amina de 5-*tert*-butilpiridin-3-amina (27 mg,	57 mg (67 %)	Precipitación del agua	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,03 (d, J=6,8 Hz , 1H), 8,51 (d,

		0,23 mmol): Intermedio 40: 75 mg, (1,0 eq)			J=2,3 Hz, 1H), 8,44 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,20 (t, J=2,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,37 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,97 (t, J=6,9 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,10 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,24 (t, J=5,4 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H).

					LCMS (ESI): Método 7 t_R = 4,07 min, m/z [M+H+]+ = 460,5
118		Diclorihidrato de 5-(difluorometoxi)piridin-3-amina Amina (42 mg, 0,23 mmol): Intermedio 40: 75 mg, (1,0 eq)	44 mg (49 %)	Precipitación del agua	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,56 (s, 1H), 9,02 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,22-8,17 (m, 2H), 7,79 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 5,08-5,05 (s, 2H), 4,04 (t,

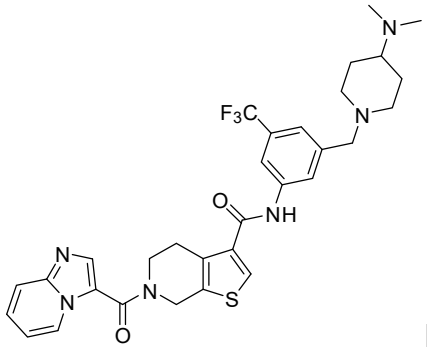
					J=5.3 Hz, 2H), 3,17-3,09 (t, J=5,3 Hz, 2H).(1H ausente) LCMS (ESI): Método 7 t_R = 3,13 minutos, m/z[M+H+]+ = 470,3
131		ACN 3-amino-5-(trifluorometil)benzonitrilo (28 mg, 0,153 mmol): Intermedio 40: 50 mg, (1,0 eq)	24 mg (30 %)	Precipitación del agua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,74 - 10,71 (s, 1H), 9,02 (d, J=6,8 Hz, 1H), 8,48 (d, J=5,8 Hz, 2H), 8,30

					(s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,79 (d, J=9,1 Hz , 1H), 7,52 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,15 (t, J=6,7 Hz, 1H), 5,12-5,05 (m, 2H), 4,04 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,14 (t, J=5,6 Hz, 2H). Método 6 de LC-MS (ESI): t_R = 4,61 minutos; m/z $[M^+H]^+$= 496,4

132		ACN Intermedio 112 (29 mg, 0,153 mmol): Intermedio 40: 50 mg, (1,0 eq)	7 mg (9%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1H), 8,98 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17-8,15 (m, 2H), 8,01 (dd, J=1,9, 8,4 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 5,44 (t, J=5,6 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,65 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,00 (t, J=5,6

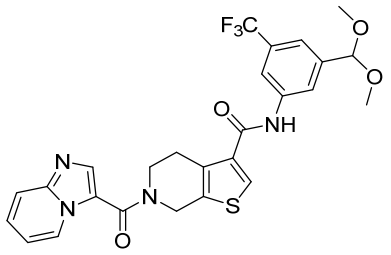
					Hz, 2H), 3,30-3,28 (m, 1H), 3,19 (d, J=5,1 Hz, 1H), 3,09 (s, 2H). Método 7 de LC-MS (ESI): t_R = 3,27 minutos; m/z $[M^+H]^+$= 501,5

Ejemplo 48; Preparación del compuesto N-(3-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 48:

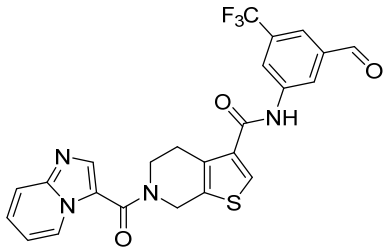
Paso 1; N-(3-(dimetoximetil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 41)



Preparado a partir de 3-(dimetoximetil)-5-(trifluorometil)anilina (216 mg, 0,916 mmol, Intermedio 42) e Intermedio 40 en forma ácida (300 mg, 0,916 mmol) según el procedimiento general H. El residuo se trituró en Et_2O y la suspensión se filtró para dar el compuesto del título (496 mg, 0,910 mmol, 99% de rendimiento).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,46 (s, 1H), 8,98 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,25-8,19 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,76 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,15 (t, J=6,9 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,01-3,97 (m, 2H), 3,29 (s, 6H), 3,12-3,07 (m, 2H)

Paso 2; N-(3-formil-5-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 42)



A una solución del Intermedio 41 (498 mg, 0,915 mmol, 1,00 eq) en DCM (5,00 mL) a temperatura ambiente se le añadió TFA (0,50 mL, 6,53 mmol, 7,14 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío para dar un aceite móvil de color marrón pálido, que se trituró en Et_2O, y el éter se decantó al compuesto del título (450 mg, 0,910 mmol, 99% de rendimiento).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,04 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, J=9,0 Hz, 1H),

7,84-7,78 (m, 1H), 7,39 (t, J=7,0 Hz, 1H), 4,01-3,96 (m, 2H), 3,14-3,09 (m, 2H)

Paso 3; N-(3-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

Preparado a partir del intermedio 42 (50 mg, 0,100 mmol) y N,N-dimetilpiperidin-4-amina (14 mg, 0,110 mmol) según el procedimiento general C. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa (Xbridge Phenyl 19 x 150 mm, 10 µm 40-100% metanol/agua [10 mM NH_4HCO_3], 20 mL/min, temperatura ambiente) dio el compuesto del título (16 mg, 26%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 8,98 (td, J=1,0, 7,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17-8,15 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,75 (td, J=1,0, 9,0 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,11 (dt, J=1,0, 7,0 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,00 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,12-3,07 (m, 2H), 2,87-2,81 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,08-1,94 (m, 3H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,40 (dq, J=3,5, 11,8 Hz, 2H).

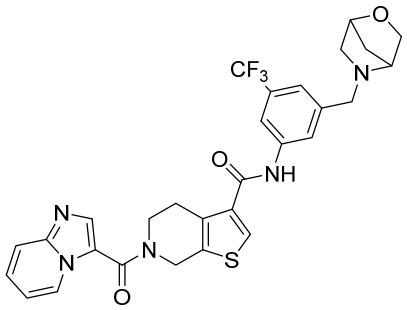
Método 7 de LC-MS (ESI): t_R = 2,34 minutos; m/z (M+1) = 611,4

Los compuestos informados en la siguiente tabla se prepararon por medio de acoplamiento amido como se describe en el Ejemplo 48, pasos 1 a 3, aplicando la amina correspondiente, comercialmente disponible o previamente sintetizada en el paso 3. El paso 3 podría realizarse de varias formas, como se indica en la tabla, de conformidad con el procedimiento general descrito anteriormente. Las modificaciones involucraron condiciones de purificación cromatográfica (p. ej., HPLC preparatoria o cromatografía en columna rápida), tales cambios se informaron como una nota.

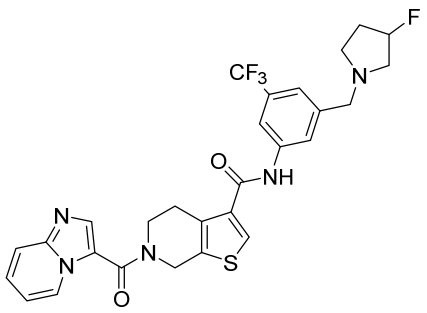
Ejemplo N.º	**Estructura**	**Cantidad de SM**	**Purificación Cantidad prod**	**Método de purificación**	**Datos**

			ucto (rendimiento)		
49		Procedimiento general C NH2: 29 mg (0,100 mmol) Intermedio 42: 50 mg (0,100 mmol)	19 mg (32%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 8,98 (td, J=1,1, 7,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (td, J=1,1, 9,0 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,11 (dt, J=1,3, 6,9

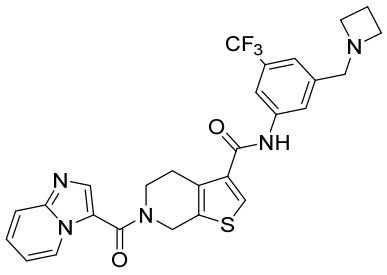
					Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,87 (d, J=7,8 Hz, 2H), 4,54 (d, J=7,7 Hz, 2H), 4,00 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,12-3,07 (m, 2H), 3,03 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,35 (t, J=6,8 Hz, 2H) LC-LC(ESI): método 7 t_R = 2,77 minutos; m/z (M+1) = 582,2

50		Procedimiento general C NH2: 15 mg (0,110 mmol) Intermedio 42: 50 mg (0,100 mmol)	10 mg (17%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 8,98 (td, J=1,0, 7,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (td, J=1,1, 9,1 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,11 (dt, J=1,2, 6,9 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,38 (s, 1H),

					4,03-3,94 (m, 3H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,57 (dd, J=1,8, 7,5 Hz, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,10-3,08 (m, 2H), 2,76 (dd, J=1,6, 9,9 Hz, 1H), 2,46 (d, J=9,8 Hz, 1H), 1,85 (dd, J=2,0, 9,5 Hz, 1H), 1,65-1,62 (m, 1H) LC-LC(ESI): método 7 t_R = 2,70 minutos; m/z

					(M+1) = 582
51		Procedimiento general C NH2: 14 mg (0,110 mmol) Intermedio 42: 50 mg (0,100 mmol)	8,4 mg (15%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 8,99-8,96 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,37 (s,

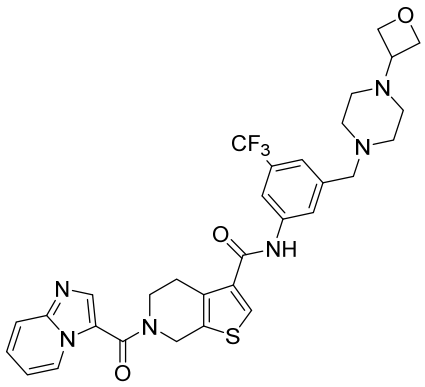
					1H), 7,11 (dt, J=1,2, 6,9 Hz, 1H), 5,32-5,14 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,03-3,97 (m, 2H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,88-2,78 (m, 2H), 2,73-2,59 (m, 1H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,26-2,10 (m, 1H), 1,99-1,84 (m, 1H) LC-LC(ESI): método 7 t_R = 2,80 minutos;

					m/z (M+1) = 572,4
52		Procedimiento general C NH2: 11 mg (0,120 mmol) Intermedio 42: 40 mg (0,080 mmol)	3,5 mg (8%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H), 8,99-8,96 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,11

					(dt, J=1,2, 6,9 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,03-3,97 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,18 (dd, J=7,0, 7,0 Hz, 4H), 3,12-3,07 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 2H) LC-LC(ESI): método 7 t_R = 2,74 minutos; m/z (M+1) = 540,3

53		Procedimiento general C NH2: 9,8 µL (0,110 mmol) Intermedio 42: 50 mg (0,100 mmol)	1,2 mg (2%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,42 (s, 1H), 9,00-8,96 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18-8,14 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,11 (dt, J=1,2, 6,9 Hz, 1H), 5,06-5,02 (m, 2H), 4,57 (dd, J=6,6, 6,6 Hz, 2H),

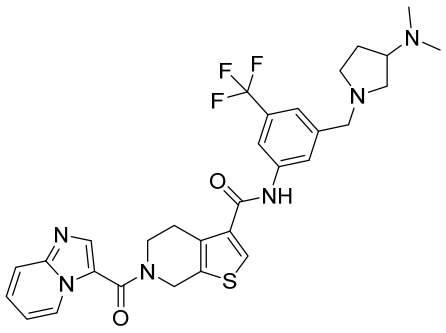
					4,48 (dd, J=6,2, 6,2 Hz, 2H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,13-3,07 (m, 2H), 2,01 (s, 3H) LC-LC(ESI): método 7 t_R = 2,75 minutos; m/z (M+1) = 570,3

54		Procedimiento general C NH2: 13 mg (0,088 mmol) Intermedio 42: 40 mg (0,080 mmol)	14 mg (28%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 8,98 (td, J=1,1, 6,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16-8,14 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (td, J=1,1, 9,0 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,12 (dt, J=1,2, 6,9 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,53 (t, J=6,5

					Hz, 2H), 4,42 (t, J=6,1 Hz, 2H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 2H), 2,49-2,39 (m, 4H), 2,37-2,24 (m, 4H) LC-LC(ESI): método 7 t_R = 2,74 minutos; m/z (M+1) = 625,4

55		Procedimiento general C NH2: 14 mg (0,110 mmol) Intermedio 42: 50 mg (0,100 mmol)	11,5 mg (19%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 8,99-8,97 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15-8,12 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,11 (dt, J=1,2, 6,9 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,03-3,97 (m, 2H), 3,69-3,58

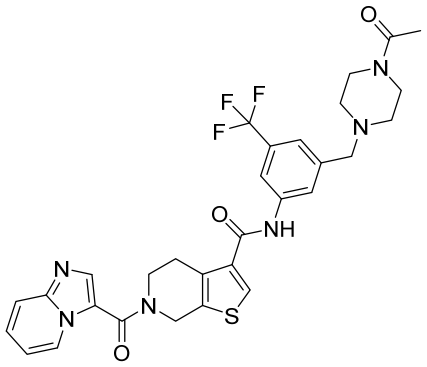
					(m, 2H), 3,10-3,08 (m, 2H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,24-2,10 (m, 9H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,45-1,35 (m, 1H). Pirrolidina CH_2 oscurecida por DMSO. Estructura confirmada por HSQC. LC-LC(ESI): método 7 t_R = 2,32 minutos; m/z

					(M+1) = 611,5
56		Procedimiento general J NH2: 14 µL (0,110 mmol) Intermedio 42: 50 mg (0,100 mmol)	17 mg (29%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 8,98 (td, J=1,0, 7,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15-8,12 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (td, J=1,0, 9,0 Hz, 1H),

					7,50-7,46 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,11 (dt, J=1,0, 6,9 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,00 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,71 (d, J=13,5 Hz, 1H), 3,58 (d, J=13,5 Hz, 1H), 3,12-3,06 (m, 2H), 2,76-2,66 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H), 2,09 (s, 6H),

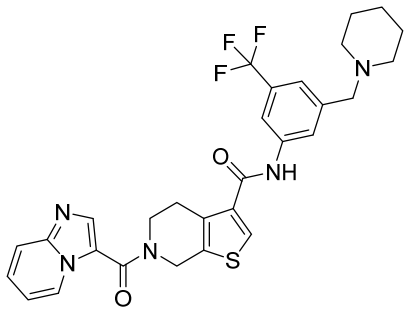
					1,93-1,83 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 1H) LC-MS (ESI): Método 6 t_R = 4,24 minutos; m/z (M+1) = 597,5
57		Procedimiento general J NH2: 9 µL (0,110 mmol) Intermedio 42: 50 mg (0,100 mmol)	17 mg (30%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 8,98 (td, J=1,0, 7,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16-8,12 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (td,

					J=1,0, 9,0 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,11 (dt, J=1,0, 7,0 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,45 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,55 (q, J=6,0 Hz, 2H), 3,11-3,07 (m, 2H), 2,48 (t, J=6,5 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H) LC-LC(ESI): método 7

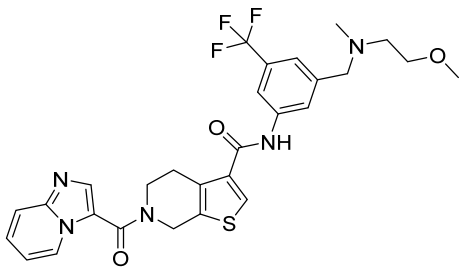
					t_R = 2,68 minutos; m/z (M+1) = 558,3
58		Procedimiento general J NH2: 15 µL (0,110 mmol) Intermedio 42: 50 mg (0,100 mmol)	9 mg (16%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 8,98 (td, J=1,0, 7,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17-8,15 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (td, J=1,0, 9,0 Hz, 1H), 7,51-7,46

					(m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,12 (dt, J=1,0, 7,0 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,03-3,97 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,49-3,44 (m, 4H), 3,12-3,08 (m, 2H), 2,44-2,33 (m, 4H), 2,00 (s, 3H) LC-LC(ESI): método 7 t_R = 2,70 minutos; m/z (M+1) = 611,4

59		Procedimiento general J NH2: 13 mg (0,110 mmol) Intermedio 42: 50 mg (0,100 mmol)	13 mg (21%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 8,98 (td, J=1,1, 7,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18-8,15 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,11 (dt, J=1,2, 6,9 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,03-3,97 (m, 2H), 3,64 (s,

					2H), 3,32-3,27 (m, 2H), 3,12-3,07 (m, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,72-2,67 (m, 2H) LC-LC(ESI): método 7 t_R = 3,09 minutos; m/z (M+1) = 597,4
60		Procedimiento general J NH2: 11 µL (0,110 mmol) Intermedio	20 mg (34%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 8,98 (td, J=1,1, 6,9 Hz, 1H), 8,24 (s,

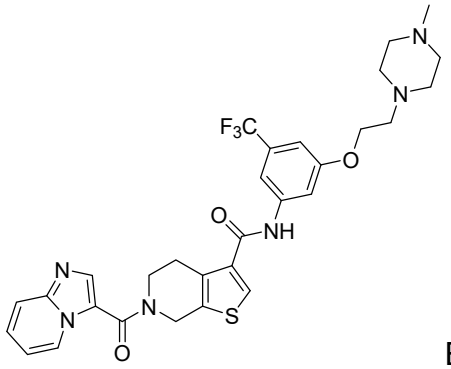
		42: 50 mg (0,100 mmol)			1H), 8,16-8,14 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (td, J=1,1, 9,0 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,11 (dt, J=1,2, 6,9 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,03-3,97 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,12-3,07 (m, 2H), 2,39-2,33 (m, 4H), 1,57-1,49 (m, 4H), 1,43-1,41 (m, 2H)

					LC-LC(ESI): método 7 t_R = 2,89 minutos; m/z (M+1) = 568,4
61		Procedimiento general J NH2: 12 µL (0,110 mmol) Intermedio 42: 50 mg (0,100 mmol)	22 mg (38%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 8,98 (td, J=1,0, 6,9 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16-8,13 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (td, J=1,1, 9,1 Hz, 1H), 7,50-7,45

					(m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,11 (dt, J=1,2, 6,9 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,02-3,98 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,49 (t, J=5,9 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,12-3,07 (m, 2H), 2,57 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H) LC-LC(ESI): método 7 t_R = 2,82 minutos; m/z

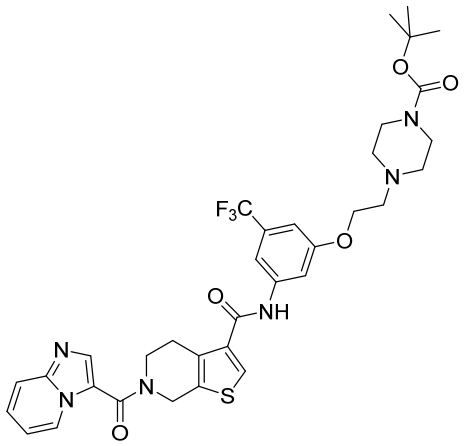
					(M+1) = 572,3

Ejemplo 62; Preparación de 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 62)



Ejemplo 62:

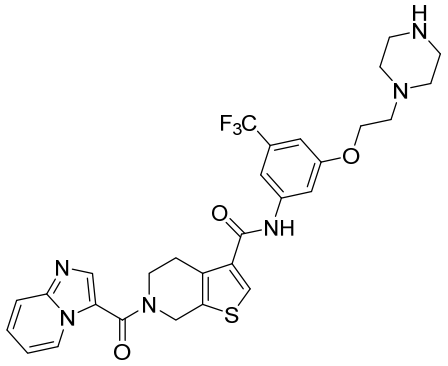
Paso 1; 4-(2-(3-(6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamido)-5-(trifluorometil)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 43)



El Intermedio 40 se convirtió en su forma de ácido libre por disolución en un solvente orgánico seguido de lavados ácidos, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío para dar el intermedio 40 como ácido libre (150 mg, 0,458 mmol), luego se hizo reaccionar con Intermedio 19 (178 mg, 0,458 mmol) según el procedimiento general H. La purificación por FCC en gel de sílice (Eluyente A = 3:1 AcOEt/Etanol; eluyente B = Ciclohexano; gradiente = desde 0% de eluyente A hasta 100% de eluyente A) dio el compuesto del título (210 mg, 61%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,04 (d, J=6,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98-7,97 (m, 1H), 7,70 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,03-5,01 (m, 2H), 4,16 (t, J=5,6 Hz, 2H), 4,10 (q, J=4,5 Hz, 2H), 3,45 (t, J=5,1 Hz, 4H), 3,29-3,21 (m, 2H), 2,85-2,81 (m, 2H), 2,53-2,51 (m, 4H), 1,46 (s, 9H)

Paso 2; 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 44)



Una solución del Intermedio 43 (70 mg, 0,10 mmol, 1,00 eq) en MeOH (1,00 mL) se trató con HCl 4 M en dioxano (0,4 mL, 1,2 mmol, 10,0 eq) a 20 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante Prep HPLC (Sunfire C18® 19 x 150 mm, 10 um 5-60% ACN/H2O [0,1% TFA], 20 mL/min, temperatura ambiente) y el residuo se liofilizó para dar el compuesto del título (24,3 mg, 13,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_3) δ 9,16 (d, J=9,2 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (d, J=3,5 Hz, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,14-5,12 (m, 2H), 4,28 (t, J=5,2 Hz, 2H), 4,13 (t, J=5,8 Hz, 2H), 3,32-3,30 (m, 4H), 3,25-3,16 (m, 2H), 3,04 (t, J=5,1 Hz, 2H), 2,97 (t, J=5,1 Hz, 4H)

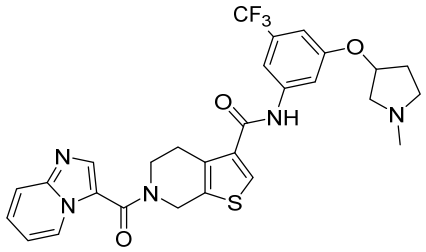
Paso 3; 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 62)

Una suspensión del Intermedio 44 (120 mg, 0,200 mmol, 1,00 eq) en una mezcla de THF (2,00 mL) y MeOH (2,00 mL) se trató sucesivamente con solución de formaldehído (37%, 0,037 mL, 0,501 mmol, 2,50 eq) y $NaBH_3CN$ (21 mg, 0,341 mmol, 1,70 eq) y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y $NaHCO_{3(ac)}$ saturado, la fase orgánica se lavó con $NaCl_{(ac)}$ saturado, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó por Prep HPLC (Xbridge Phenyl® 19 x 150 mm, 10 um 40-100% MeOH/H_2O [NH 10 mM_4CO_3], 20 mL/min, temperatura ambiente) y el residuo se liofilizó para dar el compuesto del título (37,4 mg, 30,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,34 (s, 1H), 8,98 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,06-5,02 (m, 2H), 4,18-4,13 (m, 2H), 4,00 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,09-3,07 (m, 2H), 2,74-2,70 (m, 2H), 2,53-2,50 (m, 4H), 2,35-2,33 (m, 4H), 2,16 (s, 3H).

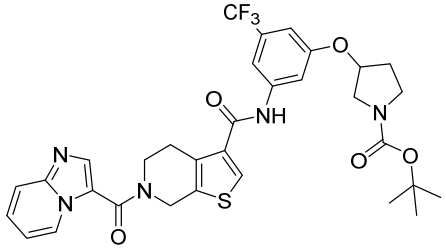
Método 7 de LC-MS (ESI): t_R = 2,88 minutos; m/z (M+1) = 613

Ejemplo 63: Preparación de 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-[3-(1-metilpirrolidin-3-il)oxi-5-(trifluorometil)fenil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 63:

Paso 1: 3-(3-(6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamido)-5-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 45)

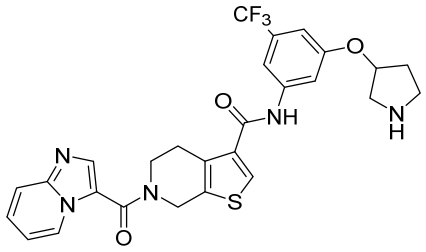


El intermedio 40 se convirtió en su ácido libre desbloqueando la sal como se describe en el Ejemplo 62, paso 1 (80 mg, 0,244 mmol) y se hizo reaccionar con 3-[3-amino-5-(trifluorometil)fenoxi]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (85 mg, 0,244 mmol, intermedio 50) según el procedimiento general H. El residuo se purificó mediante FCC sobre gel de sílice (AcOEt/ciclohexano del 0% al 100%, seguido de AcOEt/EtOH 75%/25%) para producir el compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (d, J=6,8 Hz, 1H), 8,44-8,37 (m, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,37 (t, J=9,8 Hz, 2H), 6,97 (t, J=6,7 Hz, 2H), 6,86 (s,

1H), 4,96 (s, 1H), 4,14-4,05 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,59-3,44 (m, 2H), 3,23-3,21 (m, 2H), 2,24-2,12 (m, 2H), 1,47 (s, 9H)

Paso 2: 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(pirrolidin-3-iloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (intermedio 46)



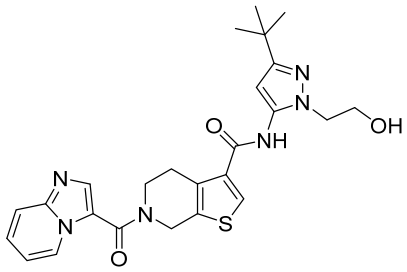
Una solución del Intermedio 45 (90 mg, 0,137 mmol, 1,00 eq) en alcohol metílico (1,00 mL) a temperatura ambiente se trató con HCl 4M en dioxano (0,69 mL, 2,75 mmol, 20,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida para dar la sal de HCl del compuesto del título con un rendimiento cuantitativo (81 mg, cuantitativo).

Paso 3: 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-[3-(1-metilpirrolidin-3-il)oxi-5-(trifluorometil)fenil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 63)

Una suspensión del Intermedio 46 (81 mg, 0,137 mmol, 1,00 eq) en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) se trató sucesivamente con solución de formaldehído (37%, 0,025 mL, 0,342 mmol, 2,50 eq) y cianoborohidruro de sodio (15 mg, 0,233 mmol, 1,70 eq) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una porción adicional de MeOH (1 mL) hasta que se disolvieron todos los sólidos y se continuó agitando a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se particionó entre DCM y $NaHCO_{3(aq)}$ saturado. La capa orgánica se lavó con $NaCl_{(ac)}$ saturado, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por HPLC preparativa (Luna Phenyl-Hexyl® 21,2 x 150 mm, 10 µm 20-80% MeOH/H_2O [0,1% FA], 20 mL/min, temperatura ambiente) para producir el compuesto del título (11 mg, 14%).

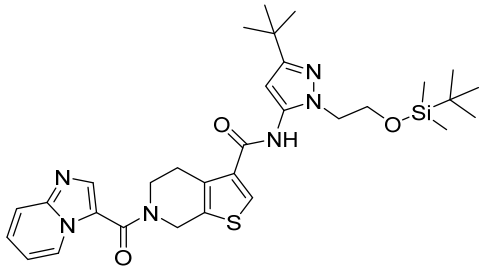
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1H), 8,98 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,96-4,91 (m, 1H), 4,00 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,80 (dd, J=6,0, 10,4 Hz, 1H), 2,73-2,62 (m, 2H), 2,42-2,30 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,85-1,77 (m, 1H). Método 7 de LC-MS (ESI): t_R = 2,92 minutos; m/z (M+1) = 570

Ejemplo 64: Preparación de N-(3-(*tert*-butil)-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-5-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 64:

Paso 1: N-(3-(*tert*-butil)-1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-pirazol-5-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 47)



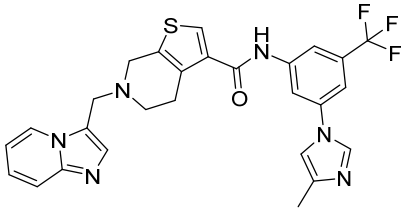
Preparado a partir del Intermedio 31 (254 mg, 0,855 mmol) según el procedimiento general I. La purificación por FCC sobre gel de sílice (AcOEt/ciclohexano del 0% al 100%) dio el compuesto del título (139 mg, 37%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,04 (d, J=7,1 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 1H), 6,97 (t, J=6,9 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,25 (t, J=4,5 Hz, 2H), 4,12-4,09 (m, 2H), 3,99 (t, J=4,6 Hz, 2H), 3,28-3,24 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 0,76 (s, 9H), -0,09 (s, 6H).

Paso 2: N-(3-(*tert*-butil)-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-5-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 64)

A una solución del intermedio 47 (146 mg, 0,241 mmol) en MeOH (1,60 mL) y THF (0,80 mL) se añadió una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,60 mL, 2,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío (165 mg). Se eliminó una porción (36 mg) y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (Sunfire C18® 19 x 150 mm, 10 µm 20-80% acetonitrilo/agua (10 mM NH_4HCO_3), 20 mL/min, temperatura ambiente) para dar el compuesto del título (18,64 mg, 15%).

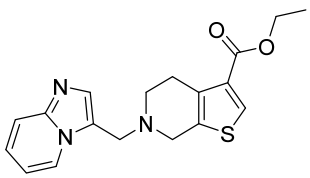
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,15 (brs, 1H), 8,97 (td, J=1,1, 7,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,75 (td, J=1,1, 9,0 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J=1,3, 6,8, 9,0 Hz, 1H), 7,11 (dt, J=1,2, 6,9 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,32 (brs, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,09 (t, J=5,8 Hz, 2H), 4,03-3,97 (m, 2H), 3,72 (t, J=5,8 Hz, 2H), 3,10-3,04 (m, 2H), 1,25 (s, 9H). Método 7 de LC-MS (ESI): t_R = 3,23 minutos; m/z (M+1) = 493,3

Ejemplo 65: Preparación del compuesto N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 65:

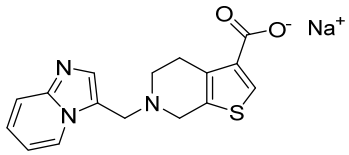
Paso 1; 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo (Intermedio 48)



El Intermedio 38 (3,00 g, 12,11 mmol) e imidazo[1,2-a]piridin-3-carbaldehído (1,770 g, 12,11 mmol) se colocaron en un matraz bajo argón. Se añadió DCM anhidro (60,5 mL) seguido de AcOH (0,693 mL, 12,11 mmol) y TEA (1,688 mL, 12,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (5,13 g, 24,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una mezcla de K_2CO_3(saturado) y agua 1:1. La fase acuosa se extrajo con DCM dos veces, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por medio de FCC con DCM/MeOH (DCM al 10% MeOH en DCM) para obtener el compuesto del título (2,38 g, 6,97 mmol, 58% rendimiento).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (dt, J = 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,64 (dt, J = 9,1, 1,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,21 (ddd, J = 9,1, 6,7, 1,3 Hz, 1H), 6,80 (td, J = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,03 – 2,92 (m, 2H), 2,83 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso 2: 6-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de sodio (Intermedio 49)



A una solución del Intermedio 48 (2,38 mg, 6,97 mmol) en MeOH (69,7 mL) se le agregó NaOH 1 M (6,97 mL, 6,97 mmol); la mezcla de reacción se agitó a RT durante todo un fin de semana. El solvente se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (dt, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,24 (ddd, J = 9,1, 6,7, 1,3 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,85 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 5,8 Hz, 2H).

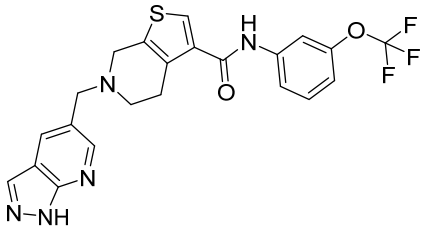
Paso 3: 6-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 65)

El Intermedio 49 (0,1 g, 0,298 mmol) se disolvió en DMF (0,745 mL) y DCM (2,236 mL); luego se le agregó DIPEA (0,312 mL, 1,789 mmol) y HATU (0,227 g, 0,596 mmol). La RM se agitó durante 15 minutos y luego se agregó 3-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (0,053 g, 0,298 mmol). La reacción se agitó a RT hasta que LCMS indicó que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se agregó agua. Esta mezcla se agitó 15 min y las fases se separaron, las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por medio de FC (DCM 100% a 10% MeOH en DCM) para obtener el compuesto del título (23 mg, 0,043 mmol, 14% rendimiento).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,48 (s, 1H), 8,49 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,18 (q, J = 1,8 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,6, 7,2 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,86 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,17 (d, J = 1,0 Hz, 3H).

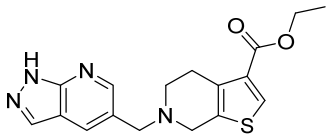
Método 8 de LC-MS (ESI): t_R = 1,69 minutos; m/z (M+1) = 537,2

Ejemplo 66: Preparación de 6-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 66:

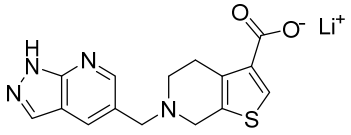
Paso 1: 6-((1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo (Intermedio 50)



El Intermedio 38 (0,73 g, 2,95 mmol) y 1H-pirazol[3,4b]piridin-5-carbaldehído (0,650 g, 4,42 mmol) se colocaron en un balón en atmósfera de argón. Se añadió DCM anhidro (14,73 mL) seguido de AcOH (0,169 mL, 2,95 mmol) y TEA (0,205 mL, 1,473 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó STAB (1,249 g, 5,89 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda una noche. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una mezcla de solución saturada de K_2CO_3 y agua 1:1. La fase acuosa se extrajo con DCM dos veces, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por medio de FCC con DCM/MeOH (DCM al 10% MeOH en DCM) para obtener el compuesto del título (0,86 mg, 2,51 mmol, 85% rendimiento).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,60 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,11 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,85 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso 2: 6-((1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de litio (Intermedio 51)



A una solución del Intermedio 50 (0,86 g, 2,51 mmol) en MeOH (24 mL) se le agregó LiOH 1 M (5,02 mL, 5,02 mmol); la mezcla de reacción se agitó a 45 °C toda una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (0,98 g, 3,06 mmol) en rendimiento cuantitativo.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (d,

J = 2,1 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,86 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 5,8 Hz, 2H).

Paso 3: 6-((1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 66)

El Intermedio 51 (0,10 g, 0,312 mmol) se suspendió en DMF (0,781 mL) y DCM (2,342 mL); luego se le agregó DIPEA (0,327 mL, 1,873 mmol) y HATU (0,297 g, 0,781 mmol). La RM se agitó ~15 minutos y luego se agregó 3-(trifluorometoxi)anilina (0,084 mL, 0,624 mmol). La RM se agitó a RT toda una noche. El producto en bruto se enfrió, se diluyó con DCM y se agregó agua. La mezcla se agitó durante 15 min y las fases se separaron. Las fases orgánicas se lavaron con ácido cítrico al 5%, agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida.

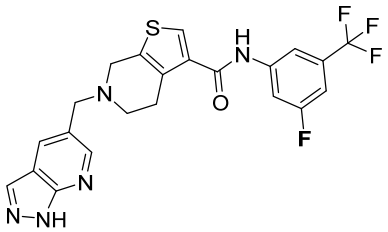
El producto en bruto se purificó por medio de FCC (DCM al 10% MeOH en DCM) para obtener el compuesto del título (7,56 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 5,11%).

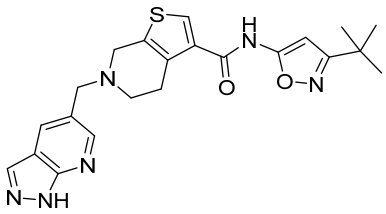
^{1}H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 8,59 (s, 1H), 8,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,04 – 2,98 (m, 2H), 2,93 – 2,85 (m, 2H).

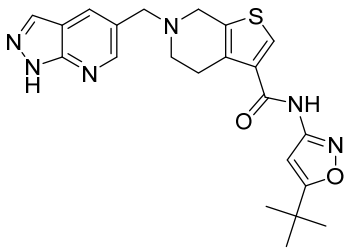
Método 3 de LC-MS (ESI): t_R = 2,17 minutos; m/z (M+1) = 474,0

Los siguientes compuestos se prepararon por medio de acoplamiento amídico según se describe para el Ejemplo 66, pasos 1 a 3, aplicando la anilina correspondiente, disponible en forma comercial, en el paso 3.

Ejemplo N.º	**Estructura**	**Cantidad de Inter**	**Cantidad de producto**	**Método de purificación**	**Datos**

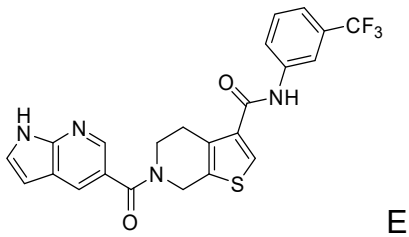
		medio 51	**(rendimiento)**		
67		100 mg	11,5 mg (8%)	HPLC preparativa (ACN, H_2O + 0,05% NH_3)	^{1}H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,05 – 2,97 (m, 2H), 2,88 (t, J = 5,8 Hz, 2H).

					LC-LC(ESI): método 8 t_R = 2,74 min; *m/z* (M+1) = 476,0
133		30 mg (como ácido carboxílico)	5,5 mg (13%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 13,63 (s, 1H), 11,70-11,70 (m, 1H), 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,92-2,87

					(m, 2H), 2,77 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,29 (s, 9H) LC-MS (ESI): método 7 t_R = 3,02 min; m/z [M+H]+ = 437,3
134		30 mg (como ácido carboxílico)	7 mg (16%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 13,62 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 8,53 - 8,52 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,84 (s, 2H),

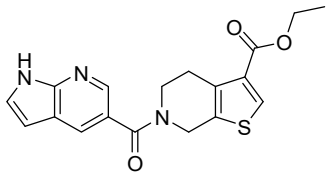
					3,65 (s, 2H), 2,88 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 2,80 - 2,74 (m, 2H), 1,32 (s, 9H) LC-MS (ESI): método 6 t_R = 4,36 min; m/z [M+H]+ = 437,4

Ejemplo 68: Preparación de 6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 68:

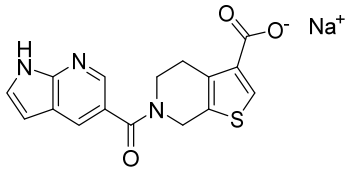
Paso 1: 6-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo (Intermedio 52)



A una solución del Intermedio 38 (5 g, 20,18 mmol) y ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico (3,27 g, 20,18 mmol) en DCM (101 mL) se le agregó DIPEA (28,2 mL, 161 mmol) seguido de T3P (24,03 mL, 40,4 mmol); la RM se agitó a RT toda una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se agregó agua y esta mezcla se agitó durante 10 min. Luego las fases se separaron, las fases acuosas se lavaron con DCM (3 × 50 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por medio de FC con DCM:MeOH (DCM al 5% MeOH) para obtener el compuesto del título (1,57 mg, 4,42 mmol, 22% rendimiento).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 10,50 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,47 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,12 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso 2: 6-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de sodio (Intermedio 53)



A una solución del Intermedio 52 (1,6 g, 4,50 mmol) en MeOH (45,0 mL) se le agregó NaOH 1 M (6,75 mL, 4,92 mmol); la mezcla de reacción se agitó a RT durante todo un fin de semana. El solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,52 g, 4,35 mmol, 97% rendimiento).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,04 (t, J = 5,8 Hz, 2H).

Paso 3: 6-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra

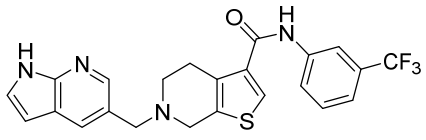
hidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 68)

Se pesaron el Intermedio 53 (0,1 g, 0,286 mmol) y HATU (0,218 g, 0,573 mmol) en un tubo de reacción que se llenó 3 veces con argón. Los reactivos se suspendieron en DCM (2,147 mL) y DMF (0,716 mL). Luego se agregó DIPEA (0,400 mL, 2,290 mmol) a la mezcla de reacción. Tras agitar durante 15 min, se agregó 3-(trifluorometil)anilina (0,036 mL, 0,286 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 60 horas a RT. El producto en bruto se transfirió a un embudo separador y se lavó con agua 3 veces. El compuesto deseado se extrajo con DCM y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera 1 vez. La capa orgánica se concentró al vacío y el material en bruto se purificó por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto deseado como una sal de formiato. La sal se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$:H_2O 1:1 y el compuesto deseado se extrajo con DCM (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (10 mg, 0,021 mmol, 7,43% rendimiento).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,93 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,65 – 7,53 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,99 (s, 2H).

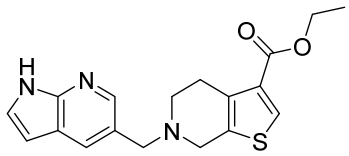
Método 3 de LC-MS (ESI): t_R = 3,14 minutos; m/z (M+1) = 471,1

Ejemplo 69: Preparación de 6-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra hidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 69:

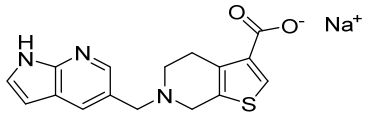
Paso 1: 6-((1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo (Intermedio 54)



El Intermedio 38 (3,00 g, 12,11 mmol) e imidazo[1,2-a]piridin-3-carbaldehído (1,770 g, 12,11 mmol) se colocaron en un balón en atmósfera de argón. Se añadió DCM anhidro (60,5 mL) seguido de AcOH (0,693 mL, 12,11 mmol) y TEA (1,688 mL, 12,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se agregó STAB (5,13 g, 24,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante todo un fin de semana. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una mezcla de solución saturada de K_2CO_3 y agua 1:1. La fase acuosa se extrajo con DCM dos veces, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por medio de FCC con DCM/MeOH (DCM al 10% MeOH en DCM) para obtener el compuesto del título (2,24 g, 6,56 mmol, 52% rendimiento).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,41 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 3,6, 1,9 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 3,6, 1,5 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,05 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso 2: 6-((1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de sodio (Intermedio 55)



A una solución del Intermedio 54 (2,24 g, 6,56 mmol,) en MeOH (65,6 mL) se le agregó NaOH 1M (6,56 mL, 6,56 mmol); la mezcla de reacción se agitó a 40 °C toda una noche. El solvente se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,88 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 5,8 Hz, 2H).

Paso 3:

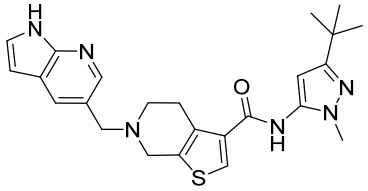
6-((1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetra hidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 69)

El Intermedio 55 (0,1 g, 0,298 mmol) se disolvió en DMF (0,745 mL) y DCM (2,236 mL); luego se le agregó DIPEA (0,312 mL, 1,789 mmol) y HATU (0,227 g, 0,596 mmol). La RM se agitó durante 15 minutos y luego se agregó 3-(trifluorometil)anilina (0,045 mL, 0,358 mmol). La reacción se agitó a RT hasta que LCMS indicó que el material de partida se había consumido o que había una conversión apreciable en DP. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se desactivó con ácido cítrico al 5%. Las capas se separaron, la capa orgánica se volvió a lavar con solución acuosa de ácido cítrico al 5% (nota: el producto semisólido se adhirió al vidrio). La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. El producto en bruto se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (18 mg, 0,039 mmol, 13% rendimiento).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,59 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 6,42 (dd, J = 3,4, 1,9 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,86 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 5,7 Hz, 2H).

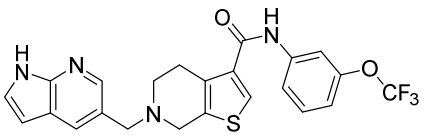
Método 3 de LC-MS (ESI): t_R = 1,93 minutos; m/z (M+1) = 457,0

Los siguientes compuestos se prepararon por medio de acoplamiento amídico según se describe para el Ejemplo 69, pasos 1 a 3, aplicando la amina correspondiente, disponible en forma comercial o previamente sintetizada, en el paso 3.

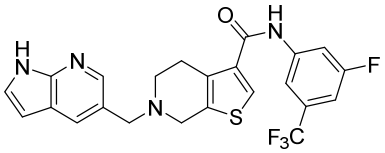
Ejemplo N.º	**Estructura**	**Cantidad de Intermedio 55**	**Cantidad de producto (rendimiento)**	**Método de purificación**	**Datos**
70		100 mg	10 mg (7%)	HPLC preparativa seguida de un lavado con solución saturada de $NaHCO_3$ seguida de TLC preparativa	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,60 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H),

					3,78 (s, 2H), 3,61 (d, J = 4,8 Hz, 5H), 2,86 (s, 2H), 2,76 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,22 (s, 9H). LC-LC(ESI): método 3 t_R = 1,46 min; m/z (M+1) = 449,0
71		100 mg	36 mg (25%)	Fase inversa FCC+ TLC preparativa	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,59 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,09 – 8,00 (m, 2H), 7,97

					– 7,87 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 3,4, 2,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 3,4, 1,8 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,86 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 5,6 Hz, 2H). LC-LC(ESI): método 3 t_R = 1,90 min; m/z

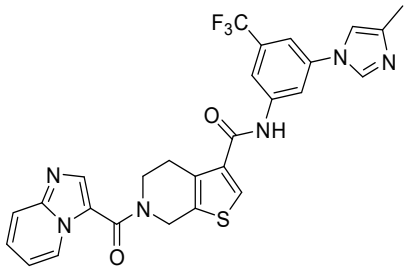
					(M+1) = 487,1
72		80 mg	20 mg (18%)	FCC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,59 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (dt, J = 8,6, 1,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,10

					– 7,00 (m, 1H), 6,42 (dd, J = 3,4, 1,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,85 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,76 (d, J = 5,3 Hz, 2H). LC-LC(ESI): método 3 t_R = 1,99 min; m/z (M+1) = 473,1

73		80 mg	3 mg (3%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,60 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 – 7,88 (m, 3H), 7,45 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,90 – 2,82 (m, 2H), 2,80

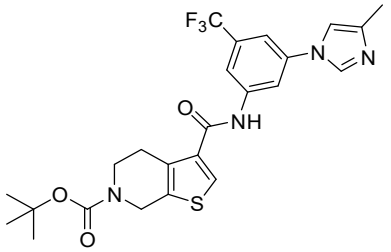
					– 2,70 (m, 2H). LC-LC(ESI): método 3 t_R = 2,12 min; m/z (M+1) = 475,0

Ejemplo 74: Preparación de 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 74:

Paso 1: 3-((3-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de tert-butilo (Intermedio 56)

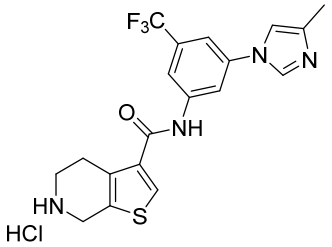


A una solución de ácido 6-(tert-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (1,5 g, 5,29 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (1,277 g, 5,29 mmol) en DCM (26,5 mL) se le agregó DIPEA (5,55 mL, 31,8 mmol) seguido

de T3P (6,30 mL, 10,59 mmol) y la RM se agitó a RT durante todo un fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se agregó agua y esta mezcla se agitó durante 10 min. Luego las fases se separaron, las fases acuosas se lavaron con DCM (3 × 50 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por medio de (DCM al 10% MeOH en DCM) para obtener el compuesto del título (362 mg, 0,715 mmol, 13,50% rendimiento).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,52 (s, 1H), 8,19 (q, J = 1,9, 1,4 Hz, 3H), 8,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 1H), 7,46 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,58 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,18 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H).

Paso 2: Hidrocloruro de N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno [2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 57)



A una solución del Intermedio 56 (0,362 g, 0,715 mmol) en DCM (3,57 mL) se le agregó HCl 4 N en dioxano (0,893 mL, 3,57 mmol); la RM se agitó a RT toda una noche. Se agregó Et_2O a la RM hasta que ya no se observó precipitación; luego, el precipitado se separó por filtración para obtener el compuesto del título (0,33 g, 0,745 mmol).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,36 (d, J = 1,1 Hz, 3H).

Paso 3:

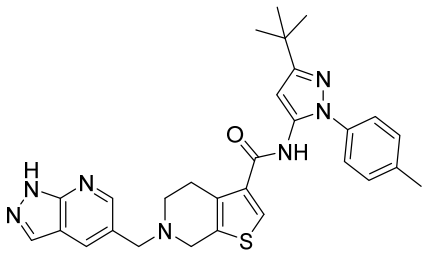
6-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluor

ometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 74)

Se disolvió ácido imidazo[1,2a]piridin-3-carboxílico (29,3 mg, 0,181 mmol) en Se añadieron DMF (452 µL) y Diclorometano (1355 µL) luego DIPEA (252 µL, 1,445 mmol) y HATU (137 mg, 0,361 mmol). La RM se agitó durante 1 h; luego se agregó el Intermedio 57 (80 mg, 0,181 mmol). La RM se agitó a RT toda una noche. La RM se enfrió, se diluyó con DCM (15 mL) y se desactivó con ácido cítrico al 5% (10 mL). Las fases se separaron, la capa orgánica se lavó con solución acuosa de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El producto en bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (fase móvil: ACN + 0,1% FA, H_2O + 0,1% FA) para obtener el compuesto del título (40 mg, 0,073 mmol, 40,2% rendimiento).

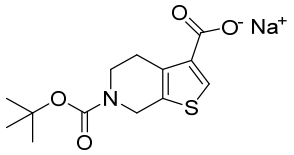
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,55 (s, 1H), 8,96 (dt, J = 7,0, 1,3 Hz, 1H), 8,25 – 8,18 (m, 3H), 8,14 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,77 – 7,68 (m, 2H), 7,51 – 7,42 (m, 2H), 7,10 (td, J = 6,9, 1,2 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,99 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,18 (d, J = 1,0 Hz, 3H), LC-MS (ESI) método 8: t_R = 2,19 min; m/z (M+1) = 550,9.

Ejemplo 75: Preparación de 6-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(tert-butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 75:

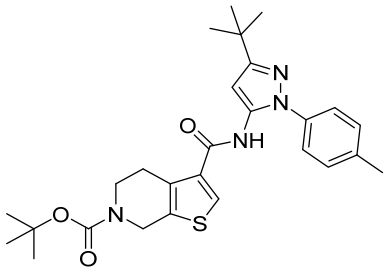
Paso 1: 6-(tert-Butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de sodio (Intermedio 58)



Se disolvió 3-etil 4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-3,6(5H)-dicarboxilato de 6-(tert-butilo) (15 g, 48,2 mmol) en MeOH (482 mL); luego se agregó NaOH 1 M (72,3 mL, 72,3 mmol) y la RM se agitó a RT toda una noche. La mezcla de reacción se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,46 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,51 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

Paso 2; 3-((3-(tert-Butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)carbamoil)-4,7-dihidrotieno[2,3-c] piridin-6(5H)-carboxilato de tert-butilo (Intermedio 59)

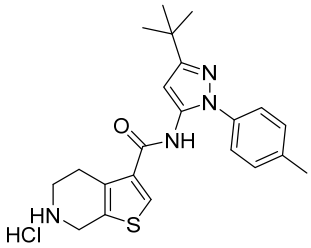


Se pesaron el Intermedio 58 (5 g, 16,38 mmol) y HATU (12,45 g, 32,8 mmol) en un tubo de reacción que se llenó 3 veces con argón. Se agregaron DCM (123 mL) y DMF (40,9 mL) a la mezcla de reacción seguido de DIPEA (22,88 mL, 131 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, luego se agregó 3-(tert-butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-amina (3,49 g, 15,22 mmol) y la reacción se agitó hasta que LC-MS demostró que el material de partida se había consumido por completo. El agregado adicional de HATU y DIPEA y el aumento de la temperatura de la reacción fueron necesarios para obtener la conversión completa. La reacción se desactivó mediante el agregado de agua, luego se extrajo con DCM (3 veces). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución saturada de NaCl:H_2O 1:1, seguida de salmuera. Luego, las capas

orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el producto en bruto se purificó por medio de FCC (AcOEt/DCM de 0% a 100%) para obtener el compuesto del título (3,64 mg, 7,36 mmol, 44,9% rendimiento).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,01 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,48 – 7,35 (m, 2H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,53 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,30 (s, 9H).

Paso 3: Hidrocloruro de N-(3-(tert-butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 60)



El Intermedio 59 (2,27 g, 4,59 mmol) se disolvió en DCM (45,9 mL) y se enfrió a 0 °C. Se agregó HCl en dioxano (11,47 mL, 45,9 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 16 h. El producto en bruto se concentró al vacío y se trituró con Et_2O para obtener el compuesto del título (1,834 g, 4,26 mmol, 93 % rendimiento).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 9,45 (s, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 6,33 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,32 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

Paso 4: 6-((1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(tert-butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 75)

Se agregaron el Intermedio 60 (0,1 g, 0,232 mmol) y 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (0,068 g, 0,464 mmol) a un tubo de reacción pequeño que se llenó 3 veces con argón. Se agregó MeOH (1,160 mL) a la mezcla de reacción seguido de ácido acético (0,040 mL, 0,696 mmol) y el tubo se selló y se agitó a 50 °C durante 1 h. Luego, la reacción se enfrió a rt, se

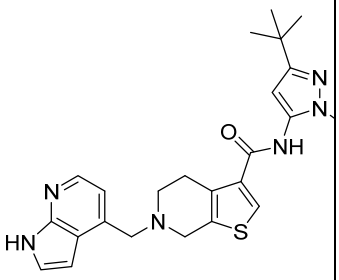
agregó STAB (80 mg, 1,275 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C hasta que se confirmó mediante LC-MS que el material de partida se había consumido por completo. El agregado adicional de STAB fue necesario para lograr la conversión completa. La mezcla de reacción se desactivó con solución saturada de $NaHCO_3$, se transfirió a un embudo separador y el producto deseado se extrajo con DCM (x3); las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se concentraron al vacío y la mezcla del producto en bruto se purificó por medio de HPLC. Las fracciones puras se concentraron para obtener el producto deseado que contenía ácido fórmico. El compuesto se trituró con una solución de $NaHCO_3$ 0,1 M para obtener el compuesto del título (46 mg, 0,088 mmol, 37,7% de rendimiento).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,62 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,73 (s, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

Método 3 de LC-MS (ESI): t_R = 1,96 minutos; m/z (M+1) = 526,2.

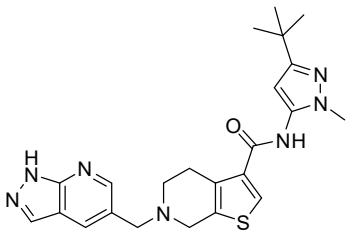
El compuesto informado en la siguiente tabla se preparó por medio de aminación reductiva según se describe para el Ejemplo 75, pasos 1-4, aplicando el aldehído correspondiente, disponible en forma comercial, en el paso 4.

Ejemplo N.º	**Estructura**	**Cantidad de SM**	**Cantidad de producto (rendimiento)**	**Método de purificación**	**Datos**

76		100 mg	4,5 mg (4%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,62 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,17 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,40 (d, J = 9,2 Hz, 3H), 7,25 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,73 (s, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

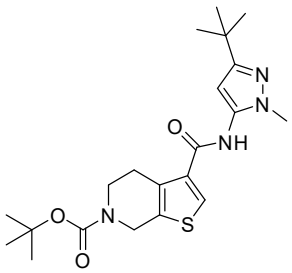
					LC-LC(ESI): método 7 t_R = 2,08 minutos; m/z (M+1) = 525,3

Ejemplo 77: Preparación de 6-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(tert-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 77:

Paso 1: 3-((3-(tert-Butil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbamoil)-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de tert-butilo (Intermedio 61)



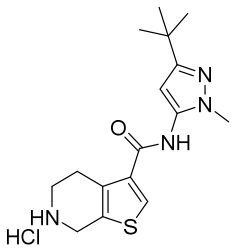
Se pesaron el Intermedio 58 (1 g, 3,28 mmol) y HATU (2,491 g, 6,55 mmol) en un tubo de reacción que se llenó 3 veces con argón. Se agregaron DCM (24,56 mL) y DMF (8,19 mL) a la mezcla de reacción seguido de DIPEA (4,58 mL, 26,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se agregó 3-(tert-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (0,502 g, 3,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a rt hasta que se confirmó mediante LC-MS que el material de

partida se había consumido por completo. El agregado adicional de HATU fue necesario para lograr la conversión completa.

Luego, la mezcla de reacción se extrajo con DCM/H_2O (3 veces) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl:H_2O 1:1, seguida por salmuera. Luego, las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en columna rápida utilizando un instrumento Puriflash (0-50% AcOEt/hexano. El producto eluyó al 50% de AcOEt) para obtener el compuesto del título.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,01 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,59 (m, 5H), 2,82 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,23 (s, 9H).

Paso 2: Hidrocloruro de N-(3-(tert-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 62)



El Intermedio 61 (1,13 g, 2,70 mmol) se disolvió en DCM (27,0 mL) y se enfrió a 0 °C. Se agregó HCl en dioxano (3,37 mL, 13,50 mmol) gota a gota y la reacción se dejó en agitación a rt durante 16 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con Et_2O para obtener el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 9,46 (s, 2H), 8,34 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,37 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,23 (s, 9H).

Paso 3: 6-((1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-(tert-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 77)

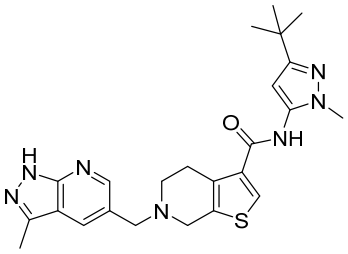
Se agregaron el Intermedio 62 (100 mg, 0,282 mmol) y 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (41,5 mg, 0,282 mmol) a un tubo de reacción pequeño que se llenó 3 veces con argón. Se agregó MeOH (1409 µL) a la mezcla de reacción seguido de AcOH glacial (48,6 µL, 0,845 mmol) y el tubo se selló y se agitó a 50 °C durante 1 h. Luego, la reacción se enfrió a rt, se agregó STAB (80 mg, 1,268 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C hasta que se confirmó mediante LC-MS que el material de partida se había consumido por completo. El agregado adicional de STAB fue necesario para lograr la conversión completa. La mezcla de reacción se desactivó con solución saturada de $NaHCO_3$, se transfirió a un embudo separador y el producto deseado se extrajo con DCM (x3); las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se concentraron al vacío y la mezcla del producto en bruto se purificó por medio de cromatografía en columna rápida en un instrumento Puriflash (0-10% MeOH/DCM). Las fracciones puras se concentraron para obtener el compuesto del título (39 mg, 0,087 mmol, 30,8% rendimiento).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,62 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 – 8,05 (m, 3H), 6,07 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,85 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,22 (s, 9H).

Método 9 de LC-MS (ESI): t_R = 1,90 minutos; m/z (M+1) = 450,0

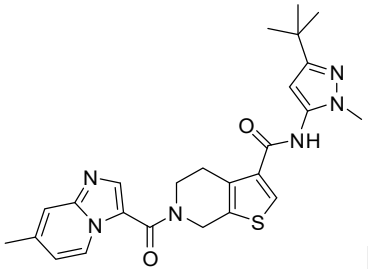
El compuesto informado en la siguiente tabla se preparó por medio de aminación reductiva según se describe para el Ejemplo 77, pasos 1-4, aplicando el aldehído correspondiente, disponible en forma comercial, en el paso 4.

Ejemplo N.º	**Estructura**	**Cantidad de Inter**	**Cantidad de producto (rendimiento)**	**Método de purificación**	**Datos**

		m ed io 62			
78		10 0 mg	14 mg (11%)	Prep HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 8,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,96 – 3,90 (m, 2H), 3,79 – 3,73 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,00 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H),

					1,30 (s, 9H). LC-LC(ESI): método 8 t_R = 2,34 minutos; m/z (M+1) = 464,2

Ejemplo 79: Preparación de N-(5-tert-butil-2-metil-pirazol-3-il)-6-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 79:

Paso 1:

N-(5-tert-Butil-2-metil-pirazol-3-il)-6-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 79)

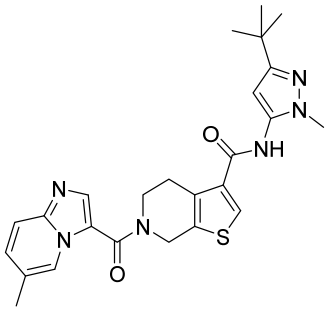
Preparado a partir de ácido 7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (22 mg, 0,124 mmol) e Intermedio 62 según el procedimiento general G. La purificación se realizó mediante HPLC preparativa en fase inversa (Sunfire C18 19 × 150 mm, 10 um 5-60% ACN/H_2O [0,1% FA], 20ml/min, RT), lo que produjo el compuesto del título (23 mg, 43%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,04 (s, 1H), 8,88 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 1,7, 7,2 Hz, 1H), 6,11 - 6,10 (m, 1H),

5,02 (s, 2H), 3,98 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,05 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,24 (s, 9H).

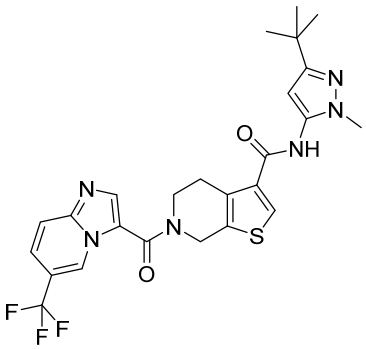
Método 7 de LC-MS (ESI): t_R = 3,33 minutos; m/z (M+1) = 477,4

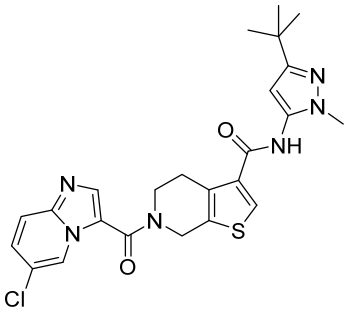
Los compuestos informados en la siguiente tabla se prepararon según se describe para el Ejemplo 79, paso 1, aplicando el ácido carboxílico correspondiente, disponible en forma comercial, en el paso 1.

Ejemplo N.º	**Estructura**	**Cantidad de SM**	**Cantidad de producto (rendimiento)**	**Método de purificación**	**Datos**
80		44 mg	3,3 mg (6%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,04 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,65 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 1,7, 9,2 Hz, 1H), 6,10

					(s, 1H), 5,04 - 5,00 (m, 2H), 3,98 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,07 - 3,04 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,24 (s, 9H) LC-LC(ESI): método 7 t_R = 3,44 minutos; m/z (M+1) = 477,4
81		44 mg	7 mg (13%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,05 (s, 1H), 9,03 (dd, J = 2,1, 5,0 Hz, 1H), 8,23

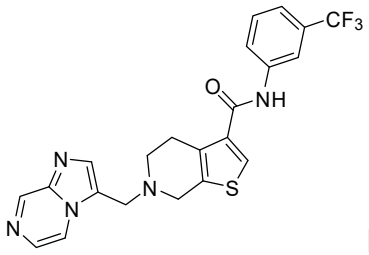
					(s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 5,3, 9,9 Hz, 1H), 7,62 (ddd, J = 2,3, 7,9, 10,0 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,01 - 3,96 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,08 - 3,07 (m, 2H), 1,24 (s, 9H) LC-LC(ESI): método 7 t_R = 3,94 minutos; m/z

					(M+1) = 481,3
82		44 mg	33 mg (54%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,05 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 1,9, 9,4 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,00 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,12 - 3,04 (m, 2H),

					1,24 (s, 9H) LC-LC(ESI): método 7 t_R = 4,70 minutos; m/z (M+1) = 531,3
83		44 mg	33 mg (54%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,05 (s, 1H), 9,05 (dd, J = 0,8, 2,1 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,81 (dd, J = 0,8, 9,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 2,1, 9,5 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H),

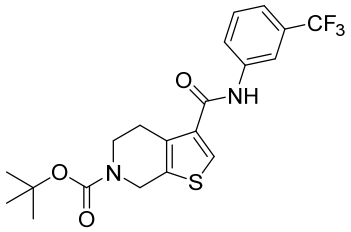
					5,03 - 5,02 (m, 2H), 3,98 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,07 - 3,06 (m, 2H), 1,24 (s, 9H). LC-LC(ESI): método 7 t_R = 4,31 minutos; m/z (M+1) = 497,2

Ejemplo 84: Preparación de 6-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 84:

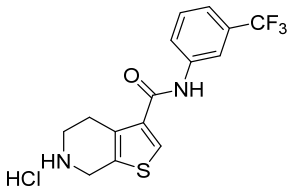
Paso 1: 3-((3-(Trifluorometil)fenil)carbamoil)-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de tert-butilo (Intermedio 63)



El Intermedio 58 (4 g, 13,10 mmol) se disolvió en DMF (32,8 mL) y DCM (98 mL); luego se le agregó DIPEA (4,58 mL, 26,2 mmol) y HATU (9,96 g, 26,2 mmol). La RM se agitó a RT durante 15 minutos y luego se agregó 3-(trifluorometil)anilina (1,964 mL, 15,72 mmol). La RM se agitó a RT hasta que LC-MS demostró que el material de partida se había consumido por completo. La temperatura de la reacción se llevó a 40 °C y el agregado adicional de HATU y 3-(trifluorometil)anilina fue necesario para obtener la conversión completa. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se agregó agua. Esta mezcla se agitó 15 min y las fases se separaron, las fases orgánicas se lavaron con agua, solución de ácido cítrico a 5% en peso, dos veces con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por medio de FC (DCM al 10% MeOH en DCM) para obtener el compuesto del título (4,36 mg, 10,22 mmol, 78% rendimiento).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 – 7,92 (m, 1H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,58 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H).

Paso 2: Hidrocloruro de N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 64)



El Intermedio 63 (2,82 g, 6,61 mmol) se disolvió en una cantidad mínima de DCM (6,01 mL); luego se le agregó Et_2O (60,1 mL), seguido de HCl 4 N en dioxano (16,53 mL, 66,1 mmol) y la RM se agitó a RT toda una noche. Se agregó Et_2O a la RM hasta que ya no se observó precipitación; luego, el sólido se separó por filtración y el solvente residual se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (2,3353 g, 6,44 mmol, 97% rendimiento).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,51 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,95 – 7,86 (m, 1H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,36 (td, J = 6,5, 5,1 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 6,1 Hz, 2H).

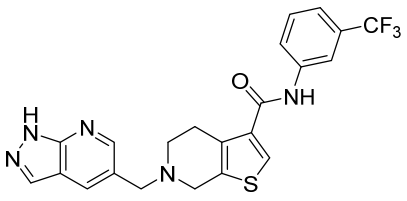
Paso 3: 6-(Imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-N-(3-(trifluorometil) fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

El Intermedio 64 (0,10 g, 0,276 mmol), imidazo[1,2-a]pirazin-3-carbaldehído (0,041 g, 0,276 mmol) y sulfato de magnesio (0,033 g, 0,276 mmol) se colocaron en un balón en atmósfera de argón. Se agregó DCM anhidro (1,378 mL), seguido de TEA (0,038 mL, 0,276 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a rt, se le agregó STAB (0,117 g, 0,551 mmol) y se agitó a rt toda una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una mezcla de solución saturada de K_2CO_3 y agua 1:1. La fase acuosa se extrajo con DCM dos veces, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por medio de FCC con DCM/MeOH (DCM al 5% MeOH en DCM) para obtener el compuesto del título (32 mg, 0,070 mmol, 25,4% rendimiento).

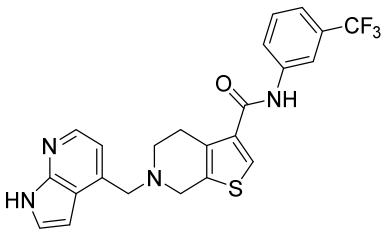
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,34 (s, 1H), 9,07 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,85 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H).

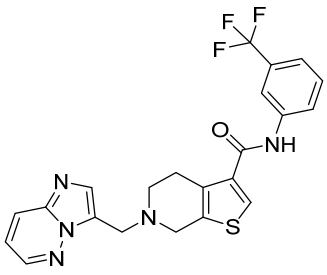
Método 3 de LC-MS (ESI): t_R = 1,85 minutos; m/z (M+1) = 458,0

El compuesto informado en la siguiente tabla se preparó por medio de aminación reductiva según se describe para el Ejemplo 84, pasos 1-3, aplicando el aldehído correspondiente, disponible en forma comercial, en el paso 3.

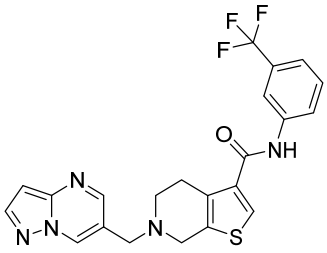
Ejemplo N.º	**Estructura**	**Cantidad de Intermedio 64 - Variaciones del procedimiento**	**Cantidad de producto (rendimiento)**	**Método de purificación**	**Datos**
85		100 mg	69 mg (55 %)	FCC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,62 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17 (d,

					J = 1,9 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,92 – 2,83 (m, 2H), 2,80 – 2,71 (m, 2H). LC-MS (ESI): Método 3 t_R = 1,78 minutos; m/z

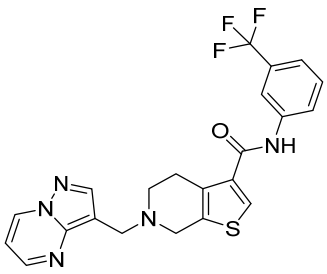
					(M+1) = 458,1
86		100 mg $NaBH_3CN$ reemplazó a STAB	44 mg (35 %)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 2H), 8,23 – 8,14 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 7,08 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,61 (d,

					J = 3,5 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,89 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 5,4 Hz, 2H). LC-LC(ESI): método 3 t_R = 1,89 minutos; m/z (M+1) = 457,1
87		Procedimiento general K 53 mg	26 mg (36 %)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (s, 1H), 8,59 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 1H), 8,20

					(s, 1H), 8,15 (dd, J = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 4,5, 9,2 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,90 - 2,80 (m, 4H). LC-LC(ESI): método 7

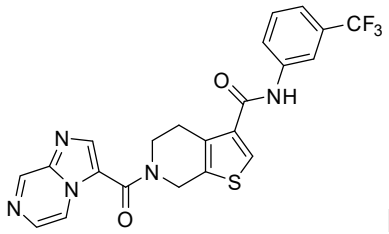
					t_R = 3,32 minutos; m/z (M+1) = 458,3
88		Procedimiento general L 50 mg	3,7 mg (6%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1H), 9,09 - 9,08 (m, 1H), 8,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22 - 8,20 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,00 - 7,97 (m, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 -

					7,43 (m, 1H), 6,74 (dd, J = 0,9, 2,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,91 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 5,8 Hz, 2H) LC-LC(ESI): método 7 t_R = 3,47 minutos; m/z (M+1) = 458,3

89		Procedimiento general L 50 mg	6 mg (9%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (s, 1H), 9,11 (dd, J = 1,8, 7,0 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 1,7, 4,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 4,0,

					7,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,87 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 5,6 Hz, 2H). LC-LC(ESI): método 6 t_R = 4,51 minutos; m/z (M+1) = 458,3

Ejemplo 90: Preparación de 6-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-carbonil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 90:

El ácido imidazo[1,2-a]pirazin-3-carboxílico (0,049 g, 0,303 mmol) se disolvió en DMF (0,689 mL) y DCM (2,067 mL); luego se le agregó DIPEA (0,289 mL, 1,654 mmol) y HATU (0,231 g, 0,606 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min

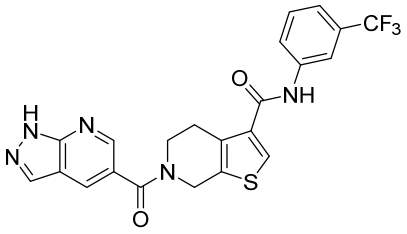
y se le agregó el Intermedio 64 (0,1 mL, 0,276 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT toda una noche, se diluyó con DCM y se le agregó agua. Esta mezcla se agitó 15 min y las fases se separaron, las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por medio de FCC (DCM al 10% MeOH en DCM) para obtener el compuesto del título (71,64 mg, 0,152 mmol, 55% rendimiento).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10,41 (s, 1H), 9,24 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz), 8,87 (dd, 1H, *J* = 1,4, 4,7 Hz), 8,33 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 8,08 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz), 7,98 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,59 (t, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,44 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz), 4,9-5,2 (m, 2H), 3,98 (br t, 2H, *J* = 5,4 Hz), 3,0-3,1 (m, 2H).

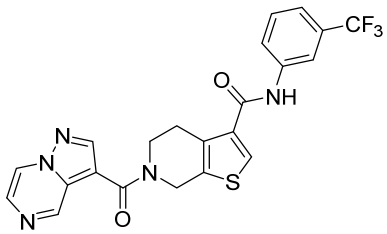
Método 4 de LC-MS (ESI): t_R = 2,77 minutos; m/z (M+1) = 471,9

Los compuestos informados en la siguiente tabla se prepararon por medio de acoplamiento amídico según se describe para el Ejemplo 90, aplicando el ácido carboxílico correspondiente, disponible en forma comercial, en el paso 1. En la tabla se informan las variaciones al procedimiento general o las variaciones de reactivos.

Ejemplo N.º	**Estructura**	**Cantidad de Intermedio 64 - Variaciones del procedimiento**	**Cantidad de producto (rendimiento)**	**Método de purificación**	**Datos**

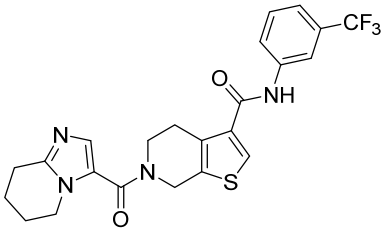
91		100 mg HOBt reemplazó a HATU TEA reemplazó a DIPEA	10 mg (8%)	FCC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,90 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,04 – 3,51 (m,

					2H), 3,00 (s, 2H). LC-LC(ESI): método 3 t_R = 2,53 minutos; m/z (M+1) = 472,0
92		50 mg Procedimiento general M	51 mg (78 %)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,42 (s, 1H), 8,65 (dd, J = 1,5, 4,4 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 1,5, 9,4 Hz, 1H), 8,24 - 8,19 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,00 - 7,96 (m, 1H), 7,62 - 7,57

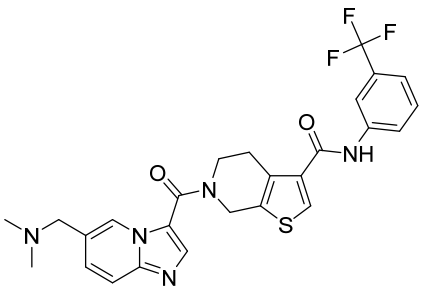
					(m, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 4,4, 9,4 Hz, 1H), 5,03 - 4,72 (m, 2H), 4,04 - 3,56 (m, 2H), 3,05 - 2,98 (m, 2H). LC-LC(ESI): método 7 t_R = 4,41 minutos; m/z (M+1) = 472
93		50 mg Procedimiento general M	38 mg (58 %)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,42 (s, 1H), 9,37 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,94

					(dd, J = 1,5, 4,7 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,23 - 8,20 (m, 2H), 8,11 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,00 - 7,98 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,46 - 7,44 (m, 1H), 5,00 - 4,97 (m, 2H), 3,98 - 3,93 (m, 2H), 3,07 (s, 2H) LC-LC(ESI): método 7 t_R = 4,6 minutos; m/z (M+1) = 472

94		50 mg Procedimiento general M	38 mg (58 %)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,44 - 10,40 (m, 1H), 9,26 (dd, J = 1,6, 7,0 Hz, 1H), 8,75 (dd, J = 1,6, 4,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,23 - 8,20 (m, 2H), 8,01 - 7,97 (m, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,46 - 7,43 (m, 1H), 7,22 (dd, J = 4,0, 7,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,96 - 3,72

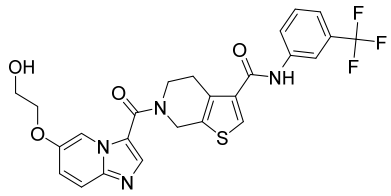
					(m, 2H), 3,07 - 3,00 (m, 2H) LC-LC(ESI): método 6 t_R = 4,42 minutos; m/z (M+1) = 472
95		50 mg Procedimiento general M	37 mg (57 %)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 8,22 - 8,20 (m, 2H), 8,01 - 7,98 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,46 - 7,43 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,07 - 4,02 (m, 2H), 3,92 -

					3,87 (m, 2H), 3,01 - 2,97 (m, 2H), 2,82 - 2,77 (m, 2H), 1,91 - 1,82 (m, 4H) LC-LC(ESI): método 6 t_R = 4,53 minutos; m/z (M+1) = 475
96		50 mg Procedimiento general M	53 mg (81 %)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,42 (s, 1H), 8,23 - 8,21 (m, 2H), 8,01 - 7,97 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 - 7,44

					(m, 1H), 4,97 - 4,89 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,19 - 4,14 (m, 2H), 4,04 - 3,99 (m, 2H), 3,94 - 3,89 (m, 2H), 3,07 - 3,02 (m, 2H) LC-LC(ESI): método 7 t_R = 3,91 minutos; m/z (M+1) = 477
135		95 mg Intermedio 120: 64 mg, 0,292 mmol (1,0 eq.)	0,9 mg (0,06%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,11 - 9,08 (m, 1H),

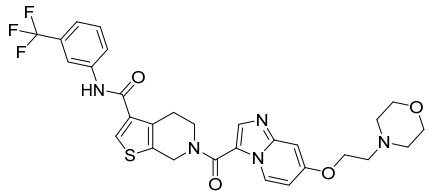
		Procedimiento general M			8,21 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,59 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,03 (s, 3H), 4,02 - 3,96 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 2,61 - 2,57 (m, 4H). LC-LC(ESI): método 6

					t_R = 4,57 min; m/z [M+H]+ = 528,4
136		75 mg Intermedio 113: 120 mg, 0,230 mmol (1,0 eq, suponiendo un 50% de pureza) Procedimiento general M (a RT)	7 mg (5%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,42 (s, 1H), 8,41 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,99 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,08 (m, 6H),

					2,50 (4H, m), 2,24 (s, 3H) LC-LC(ESI): método 6 t_R = 3,21min; m/z $[M+H]^+$ = 569,4
137		114 mg Intermedio 119: 78 mg, 0,35 mmol (1,0 eq.) Procedimiento general M	59 mg (32 %)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,42 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,60 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz,

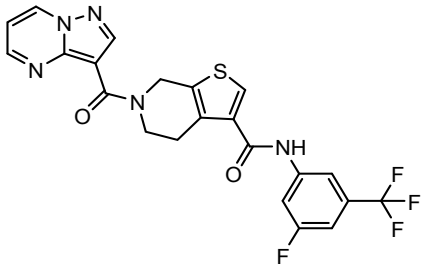
					1H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 2,5, 9,7 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,95 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 4H), 3,79 - 3,73 (m, 2H), 3,09 (t, J = 5,9 Hz, 2H). LC-MS (ESI) método 6: t_R = 4,22 min; m/z $[M^+H]^+$= 531,4.

138		246 mg Intermedio 115: 178 mg, 0,754 mmol (1,0 eq.) Procedimiento general M	179 mg (42 %)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 8,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 8,03 - 8,02 (m, 2H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 - 7,44 (m, 1H), 7,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 2,6, 7,7 Hz, 1H), 5,04 - 5,00 (m, 2H), 4,26 - 4,22 (m, 2H), 3,98

					(t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,74 - 3,70 (m, 2H), 3,09 - 3,07 (m, 2H). LC-MS (ESI) método 6: t_R = 4,66 min; m/z $[M^+H]^+$= 545,2.
139		206 mg Intermedio 118: 184 mg, 0,632 mmol (1,0 eq.) Procedimiento general M	208 mg (55 %)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,42 (s, 1H), 8,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 8,03 - 7,97 (m, 2H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz,

					1H), 7,47 - 7,44 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,82 (dd, J = 2,5, 7,7 Hz, 1H), 5,04 - 5,00 (m, 2H), 4,27 - 4,24 (m, 2H), 3,98 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,61 - 3,57 (m, 4H), 3,08 - 3,06 (m, 2H), 2,80 - 2,75 (m, 2H). LC-MS (ESI) método 7: t_R = 3,19 min; m/z $[M^+H]^+$= 600. 2

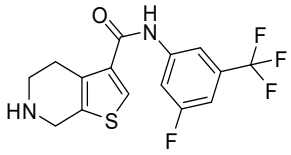
Ejemplo 97: Preparación de N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 97:

Paso 1:

N-(3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 65)



A una solución de ácido 6-tert-butoxicarbonil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (1590 mg, 5,61 mmol, 1,00 eq.) y HATU (2560 mg, 6,73 mmol, 1,20 eq.) en N,N-dimetilformamida (22,50 mL) se le agregó N,N-diisopropiletilamina (2,9 mL, 16,8 mmol, 3,00 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de agregar 3-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (1055 mg, 5,89 mmol, 1,05 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 horas. La mezcla de reacción se purificó (acetato de etilo/ciclohexano de 0% a 100%) para producir 3-((3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de tert-butilo (1,35 g, 3,04 mmol, 1,00 eq.), el que se disolvió en DCM (35 mL), y se agregó ácido trifluoroacético (5,0 mL, 65,9 mmol, 21,7 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se dividió entre solución saturada acuosa de carbonato de sodio (50 mL) y acetato de etilo (40 mL). La

capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano de 0% a 100%, a lo que le siguió acetato de etilo:etanol 3:1/acetato de etilo de 0% a 100%) para producir el compuesto del título (500 Mg, 2,69 mmol, 48% rendimiento).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7,80 (td, J = 2,1, 10,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,15 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,27 - 1,22 (m, 1H).

Paso 2:

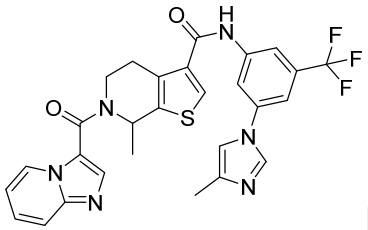
N-(3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 97)

A una solución de ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (25 mg, 0,153 mmol, 1,16 eq.) en N,N-dimetilformamida (1,50 mL) se le agregó HATU (61 mg, 0,160 mmol, 1,22 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (0,069 mL, 0,394 mmol, 3,00 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó el Intermedio 65 (50 mg, 0,131 mmol, 1,00 eq.); la mezcla de reacción se calentó a 40 °C toda una noche, luego se diluyó con DMSO. La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa (Sunfire C18 19 × 150 mm, 10 um 20-80% ACN/H_2O [0,1% FA], 20 mL/min, RT) produjo el compuesto del título (29,2 mg, 45%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,59 (s, 1H), 9,26 (dd, J = 1,6, 7,0 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,22 - 8,22 (m, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 4,1, 7,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,95 - 3,75 (m, 2H), 3,12 - 2,97 (m, 2H).

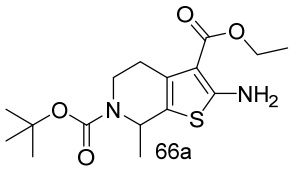
LC-MS (ESI) método 7: t_R = 4,75 min; m/z (M+1) = 490,3

Ejemplo 98: 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-7-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

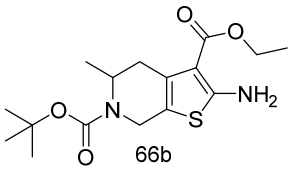


Ejemplo 98:

Paso 1: 2-Amino-7-metil-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-3,6(5H)-dicarboxilato de 6-(tert-butil) 3-etilo (Intermedio 66a), 2-amino-5-metil-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-3,6(5H)-dicarboxilato de 6-(tert-butil) 3-etilo (Intermedio 66b)



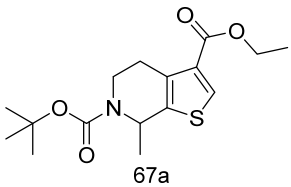
66a



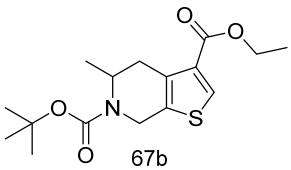
66b

A una mezcla de 2-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (10 g, 46,9 mmol) y azufre (1,5 g, 46,9 mmol) en etanol (94 mL) se le agregó 2-cianoacetato de etilo (5,3 g, 46,9 mmol) y TEA (6,78 mL, 67 mmol) y se sometió a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se evaporó. Los productos en bruto se purificaron mediante FCC (hexano:AcOEt de 5% a 15%) para producir 13,4 g de una mezcla de 2 regioisómeros (1:1 por LCMS y NMR).

Paso 2: 7-Metil-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-3,6(5H)-dicarboxilato de 6-(tert-butil) 3-etilo (Intermedio 67a), 5-metil-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-3,6(5H)-dicarboxilato de 6-(tert-butil) 3-etilo (Intermedio 67b)



67a

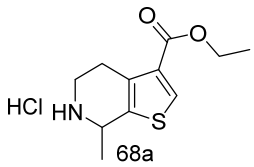


67b

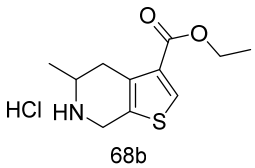
A una solución de la mezcla regioisomérica obtenida después del paso 1 se le agregó Intermedio 66a e Intermedio 66b (13,9 g, 40,8 mmol) en THF (204 mL) a

0 °C, se agregó nitrito de isoamilo (8,25 mL, 61,2 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se llevó a RT y se agitó durante 30 minutos. Luego, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. La reacción se concentró al vacío y los productos en bruto se purificaron por medio de FCC (hexano/AcOEt de 95:5 a 90:10) para obtener los compuestos del título como una mezcla 1:1 de los regioisómeros Intermedio 67a e Intermedio 67b (2,98 g).

Paso 3: Hidrocloruro de 7-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo (Intermedio 68a) e hidrocloruro de 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo (Intermedio 68b)



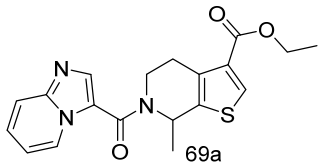
68a



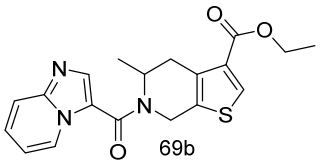
68b

La mezcla de los dos regioisómeros Intermedio 67a e Intermedio 67b (2,05 g, 6,30 mmol) se disolvió en Et_2O (31,5 mL); luego, se agregó HCl 4 N en dioxano (15,75 mL, 63,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT toda una noche. El sólido se separó por filtración y el solvente residual se evaporó al vacío para obtener los compuestos del título como una mezcla de regioisómeros 68a y 68b (1,4 g).

Paso 4: 6-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo (Intermedio 69a), 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo (Intermedio 69b)



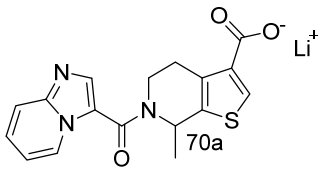
69a

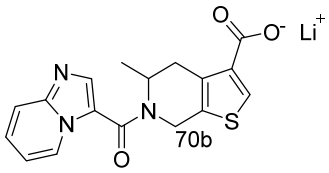


69b

Una mezcla del Intermedio 68a e Intermedio 68b (1 g, 3,82 mmol) se disolvió en mi DCM (19,10 mL) y DIPEA (4,00 mL, 22,92 mmol). Luego se añadióT3P (4,55 mL, 7,64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se agregó agua y esta mezcla se agitó durante 10 min. Luego las fases se separaron, las fases acuosas se lavaron con DCM (3 × 50 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Los productos en bruto se purificaron por medio de FCC (DCM:MeOH de 0% a 10%) para obtener 0,77 g de una mezcla de los compuestos del título.

Paso 5: 6-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de litio (Intermedio 70a) y 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de litio (Intermedio 70b)





La mezcla del Intermedio 69a (550 mg, 1,489 mmol) y el Intermedio 69b (550 mg, 1,489 mmol) se disolvió en metanol (14,887 mL); luego, se agregó LiOH 1 M (1,489 mL, 1,489 mmol) y la reacción se agitó a RT toda una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener la mezcla de los compuestos del título 70a y 70b.

Paso 6: 6-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-7-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 98)

La mezcla de 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (0,250 g, 1,037 mmol) y Productos intermedios 70a y 70b (0,3 g, 0,864 mmol) se disolvió en DMF (2,159 mL) y DCM (6,48 mL); luego se le agregó DIPEA (0,905 mL,

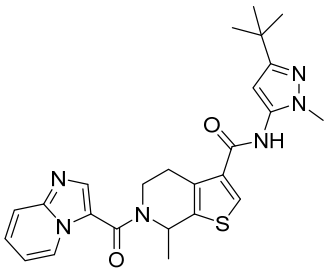
5,18 mmol) y HATU (0,657 g, 1,728 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C hasta la conversión completa del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se agregó agua. Esta mezcla se agitó 15 min y las fases se separaron, las fases orgánicas se lavaron con ácido cítrico al 5%, agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de regioisómeros se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (35 mg, 0,062 mmol, 7,18% rendimiento) en la forma de un compuesto puro. El regioisomerismo exacto del ejemplo 97 se asignó mediante espectros de ^{1}H-NMR.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,56 (s, 1H), 8,93 (dt, J = 7,0, 1,2 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,23 – 8,16 (m, 2H), 8,09 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 7,77 – 7,67 (m, 2H), 7,50 – 7,41 (m, 2H), 7,10 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 5,72 (q, J = 7,7, 6,5 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,19 – 2,96 (m, 2H), 2,18 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,65 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Método 10 de LC-MS (ESI): t_R = 3,94 minutos; m/z (M+1) = 565,1

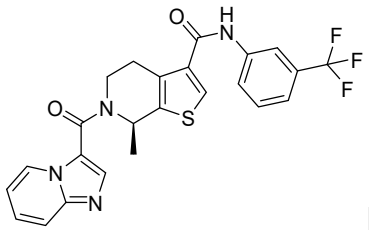
El compuesto informado en la siguiente tabla se preparó por medio de acoplamiento amídico según se describe para el Ejemplo 98, pasos 1-6, aplicando la arilamina correspondiente, disponible en forma comercial, en el paso 6. La estructura regioisomérica se asignó mediante espectros de ^{1}H-NMR.

Ejemplo N.º	**Estructura**	**Cantidad de Productos intermedios 70a+70b**	**Cantidad de producto (rendimiento)**	**Método de purificación**	**Datos**

99		150 mg	15 mg (7%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,04 (s, 1H), 8,91 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,8, 7,2 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,38 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,63

					(s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,19 – 3,05 (m, 1H), 2,97 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 1,27 – 1,20 (m, 12H). LC-LC(ESI): método 10 t_R = 6,02 minutos; m/z (M+1) = 477 2

Ejemplo 100: (R)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-7-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida

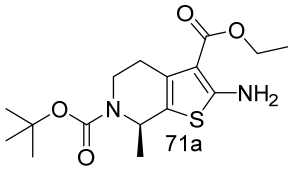


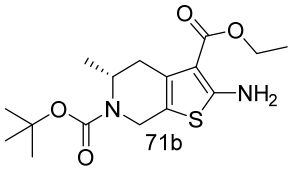
Ejemplo 100:

Paso 1:

(*R*)-2-Amino-7-metil-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-3,6(5H)-dicarboxilato de 6-(tert-butil) 3-etilo (Intermedio 71a) y

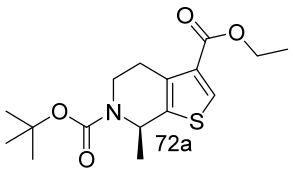
(*R*)-2-amino-5-metil-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-3,6(5H)-dicarboxilato de 6-(tert-butil) 3-etilo (Intermedio 71b)

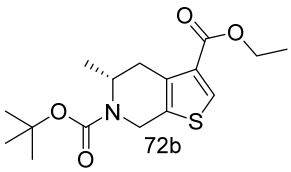




A una mezcla de (*R*)-2-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (4 g, 18,75 mmol) y azufre (0,6 g, 18,75 mmol) en etanol (37,5 mL) se le agregó 2-cianoacetato de etilo (2,12 g, 18,75 mmol) y TEA (2,71 mL, 26,8 mmol) y se sometió a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se evaporó. Los productos en bruto se purificaron mediante FCC (hexano:AcOEt de 5% a 15%) para producir 4,90 g de una mezcla de los dos isómeros 71a y 71b en un rendimiento combinado del 77% (1:1 por LCMS y NMR).

Paso 2: (*R*)-7-Metil-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-3,6(5H)-dicarboxilato de 6-(tert-butil) 3-etilo (Intermedio 72a) y (*R*)-5-metil-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-3,6(5H)-dicarboxilato de 6-(tert-butil) 3-etilo (Intermedio 72b)

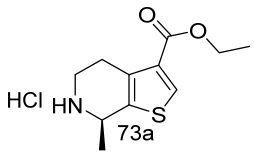


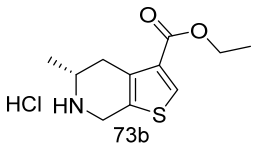


A una solución de la mezcla regioisomérica de Intermedio 71a e Intermedio 71b (4,90 g, 28,8 mmol) en THF (72 mL) a 0 °C se le agregó nitrito de isoamilo (2,53 g, 21,6 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se llevó a RT y se agitó durante 30 minutos. Luego, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. La reacción se concentró al vacío y los productos en bruto se purificaron por medio de FCC (hexano/AcOEt de 95:5 a 90:10) para obtener los compuestos del título como una mezcla 1:1 de regioisómeros (1,06 g).

Paso 3: Hidrocloruro de (*R*)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo

(Intermedio 73a) e hidrocloruro de (*R*)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo (Intermedio 73b)



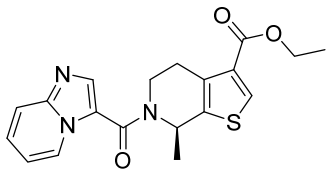


La mezcla de los dos regioisómeros Intermedio 72a e Intermedio 72b (1,06 g, 3,26 mmol) se disolvió en Et_2O (16 mL); luego, se agregó HCl 4 N en dioxano (12,2 mL, 49,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT toda una noche. Luego, se diluyó con DCM, se agregó una mezcla 1:1 de H_2O y solución saturada de $NaHCO_3$ y esta mezcla se agitó durante 10 min. Luego, las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto de los regioisómeros se separó por medio de FCC (DCM: NH_3 5 M/MeOH 98/2) para obtener los regioisómeros puros como se indica a continuación:

Intermedio 73a (rendimiento cuantitativo) ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,13 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,37 (ddd, J = 12,5, 5,6, 2,2 Hz, 1H), 3,06 – 2,94 (m, 2H), 2,93 – 2,79 (m, 1H), 1,61 (s, 1H), 1,51 – 1,43 (m, 3H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Intermedio 73b (0,32 g, 1,42 mmol, rendimiento 87%) ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (s, 1H), 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 1,8 Hz, 2H), 3,15 (ddt, J = 17,1, 4,3, 1,3 Hz, 1H), 3,06 – 2,92 (m, 1H), 2,47 (ddt, J = 17,0, 10,1, 2,2 Hz, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 4H).

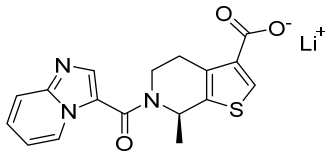
Paso 4: (*R*)-6-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c] piridin-3-carboxilato de etilo (Intermedio 74)



[La mezcla de] Intermedio 73a (0,48 g, 2,130 mmol) y ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0,415 g, 2,56 mmol) se disolvió en DMF (5,33 mL) y DCM (15,98 mL); luego se le agregó DIPEA (1,488 mL, 8,52 mmol) y HATU (2,025 g, 5,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT toda una noche, se diluyó con DCM, se agregó agua y esta mezcla se agitó durante 10 min. Luego las fases se separaron, las fases acuosas se lavaron con DCM (3 × 50 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por medio de FC con DCM:MeOH (de 0% a 10% MeOH) para obtener el compuesto del título (0,66 mg, 1,786 mmol, 84% rendimiento).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 (dt, J = 7,1, 1,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (dt, J = 9,1, 1,2 Hz, 1H), 7,36 (ddd, J = 9,1, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 6,95 (td, J = 6,9, 1,2 Hz, 1H), 5,76 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 13,8, 5,4 Hz, 1H), 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 17,1, 3,7 Hz, 1H), 3,07 (ddd, J = 17,1, 12,1, 4,6 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso 5: (*R*)-6-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c] piridin-3-carboxilato de litio (Intermedio 75)



A una solución del Intermedio 74 (0,66 g, 1,786 mmol) en MeOH (8,93 mL) se le agregó LiOH 1 M (3,57 mL, 3,57 mmol); la mezcla de reacción se agitó a RT toda una noche. La solución se concentró al vacío al vacío para obtener el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (ddd, J = 8,6, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 7,6, 6,3 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 14,0, 5,0 Hz, 1H), 3,38

(s, 1H), 3,24 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 2,92 – 2,75 (m, 1H), 2,67 (s, 6H), 1,57 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Paso 6:

(*R*)-6-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-7-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 100)

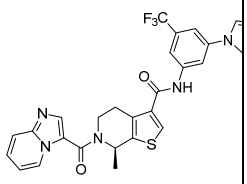
[La mezcla de] Intermedio 75 (0,10 g, 0,288 mmol) y 3-(trifluorometil)anilina (0,072 g, 0,576 mmol) se disolvió en DMF (0,720 mL) y DCM (2,159 mL); luego se le agregó DIPEA (0,302 mL, 1,728 mmol) y HATU (0,274 g, 0,720 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT toda una noche, se diluyó con DCM y se le agregó agua. Esta mezcla se agitó 15 min y las fases se separaron, las fases orgánicas se lavaron con agua, solución de ácido cítrico a 5% en peso y dos veces con agua, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por medio de FC (DCM/MeOH de 0% al 10% MeOH) para obtener el compuesto del título (54,03 mg, 0,112 mmol, 38,7% rendimiento). La configuración absoluta se asignó por deducción, llevando a cabo reacciones químicas no racemizantes sobre reactivos cuya configuración absoluta es conocida.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 8,97 – 8,89 (m, 1H), 8,21 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,73 (dt, J = 9,1, 1,2 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,09 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 5,71 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,57 – 4,47 (m, 1H), 3,53 – 3,39 (m, 1H), 3,17 – 2,94 (m, 2H), 1,64 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Método 11 de LC-MS (ESI): t_R = 2,14 minutos; m/z (M+1) = 485,1

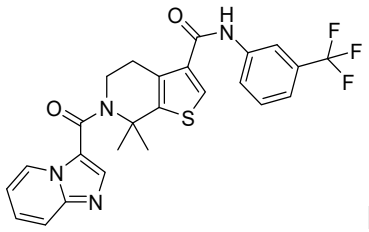
El compuesto informado en la siguiente tabla se preparó por medio de acoplamiento amídico según se describe para el Ejemplo 100, pasos 1-6, aplicando la arilamina correspondiente, disponible en forma comercial, en el paso 6.

Ejemplo N.º	**Estructura**	**Cantidad de**	**Cantidad de**	**Método de**	**Datos**

		Intermedio 75	**producto (rendimiento)**	**purificación**	
101		150 mg	59,7 mg (25%)	FCC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,58 (s, 1H), 8,93 (dd, J = 6,9, 1,2 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,22 – 8,17 (m, 2H), 8,09 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,78 – 7,66 (m, 2H), 7,52 – 7,40 (m, 2H), 7,10 (td, J = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 5,71 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 13,5, 4,9 Hz, 1H),

					3,53 – 3,43 (m, 1H), 3,20 – 2,95 (m, 2H), 2,18 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,64 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LC-MS (ESI): método 3 t_R = 1,56 min; m/z (M+1) = 565,1

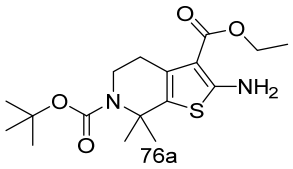
Ejemplo 102: 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-7,7-dimetil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida



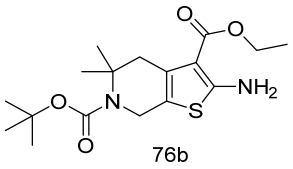
Ejemplo 102:

Paso 1:

2-Amino-7,7-dimetil-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-3,6(5H)-dicarboxilato de 6-(tert-butil) 3-etilo (Intermedio 76a) y 2-amino-5,5-dimetil-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-3,6(5H)-dicarboxilato de 6-(tert-butil) 3-etilo (Intermedio 76b)



76a



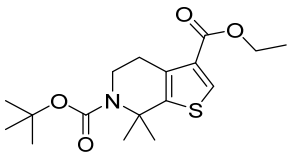
76b

A una mezcla de 2,2-dimetil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (5 g, 22,00 mmol) y azufre (0,705 g, 22,00 mmol) en etanol (44,0 mL) se le agregó 2-cianoacetato de etilo (2,341 g, 22,00 mmol) y TEA (4,38 mL, 31,5 mmol) y se sometió a reflujo durante 6 h. El solvente se evaporó y el material en bruto se purificó mediante FCC (hexano:AcOEt de 95:5 a 85:15) para obtener los regioisómeros puros como se indica a continuación:

Intermedio 76a (0,67 g, 1,890 mmol, 8,59% de rendimiento). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,98 (s, 2H); 4,26 (q, J = 7,1 Hz; 3H); 3,64 (dd, J = 5,9; 5,1 Hz, 2H); 2,78 (t, J = 5,5 Hz; 2H); 1,68 (s, 6H); 1,50 (s, 9H); 1,34 (t, J = 7,1 Hz; 3H).

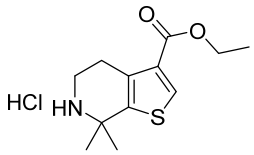
Intermedio 76b (4,27 g; 12,05 mmol; 54,8% de rendimiento). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,96 (s, 2H), 4,35 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,85 (s, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,44 (s, 6H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H). La estructura regioisomérica exacta se asignó mediante espectros ^{1}H-NMR.

Paso 2: 3-etil 7,7-dimetil-4,7-dihirothieno[2,3-c]piridina3,6(5H)-dicarboxiatode 6-(*tert*-butilo) (Intermedio 77)



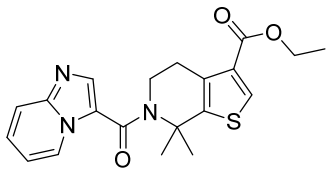
A una solución del Intermedio 76a (0,67 g; 1,890 mmol) en THF (9,45 mL) a 0 °C, se añadió nitrito de isoamilo (0,382 mL; 2,84 mmol) gota a gota, la mezcla de reacción se calentó a rt y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas, se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante FCC con hexano:AcOEt (de 95:5 a 90:10) para obtener el compuesto de título (160 mg; 0,471 mmol; 24,94% de rendimiento) ^{1}H NMR (300 Mhz, $CDCl_3$) δ 7,97 (s, 1H); 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 2,96 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 1,79 (s, 6H); 1,51 (s, 9H); 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso 3: clorhidrato de 7,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxilato de etilo (Intermedio 78)



A una solución del Intermedio 77 (0,16 g; 0,471 mmol) en DCM (3,93 mL) se añadió 4N HCl en dioxano (1,768 mL; 7,07 mmol) y la mezcla de reacción agitó a rt durante la noche. El sólido se filtró y el solvente residual se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (0,10 g, 0,363 mmol, 77% de rendimiento). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,73 (s, 2H); 8,35 (s, 1H); 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,45 (t, J = 6,1 Hz, 2H); 3,07 (t, J = 6,1 Hz, 2H); 1,69 (s, 6H); 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

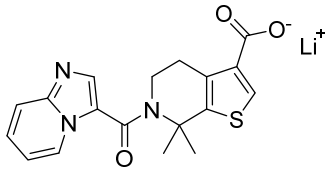
Paso 4: 6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-7,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxilato de etilo (Intermedio 79)



El Intermedio 78 (0,10 g; 0,363 mmol) y ácido imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (0,071 g; 0,435 mmol) se disolvió en DMF (0,906 mL) y DCM (2,72 mL) luego se añadieron DIPEA (0,317 mL; 1,813 mmol) y HATU (0,345 g; 0,906 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante la noche. Para obtener una conversión completa se aumentó la temperatura hasta alcanzar los 80 °C y fue necesario añadir más HATU así como ácido imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico. La mezcla de reacción se enfrió diluida con DCM y se añadió agua luego se mezcló durante 15 min y las fases se separaron. Las fases orgánicas se lavaron con ácido cítrico al 5%, agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó mediante FC (DCM/MeOH de 0% a 10%) para obtener el compuesto del título (74 mg; 0,193 mmol; 53,2% de rendimiento).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,05 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,36 (dd, J = 9,0; 6,8 Hz, 1H); 6,97 (t, J = 6,9 Hz, 1H); 4,34 (q, J = 7,1 Hz; 2H); 3,98 (t, J = 5,4 Hz; 2H); 3,21 (t, J = 5,5 Hz; 2H); 1,98 (s, 6H); 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso 5: 6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-7,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxilato de litio (Intermedio 80)



A una solución del Intermedio 79 (74 mg, 0,193 mmol) en MeOH (965 µl), se añadió 1M LiOH (772 µL; 0,772 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante la noche. Luego el bruto se concentró al vacío para obtener el compuesto de título (68 mg; 0,188 mmol, 98% de rendimiento).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 (dt, J = 7,0; 1,3 Hz; 1H); 7,99 (s, 1H); 7,71 (dt, J = 9,0; 1,2 Hz; 1H); 7,51 (s, 1H); 7,48–7,38 (m, 1H); 7,09 (td, J = 6,9; 1,2 Hz, 1H); 3,81 (t, J = 5,3 Hz, 2H); 3,20–3,11 (m, 3H); 1,87 (s, 6H).

Paso 6: 6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-7,7-dimetil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 102)

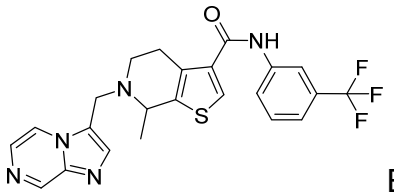
El intermedio 80 (0,065 g, 0,180 mmol) se disolvió en DMF (0,84 mL) y DCM (2 mL), luego se añadió DIPEA (0,189 mL, 1,079 mmol) y HATU (0,171 g, 0,450 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y luego se añadió 3-(trifluorometil)anilina (0,058 g, 0,360 mmol) y agitó a rt durante la noche. Fue necesario añadir amina y HATU para obtener una conversión completa. La mezcla de reacción se enfrió diluida con DCM y se añadió agua, luego se agitó durante 15 min y las fases se separaron. Las fases orgánicas se lavaron con ácido cítrico al 5%, agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó

mediante FC (DCM/MeOH de 0% a 10%) para obtener el compuesto del título (29 mg; 0,058 mmol; 32,3% de rendimiento).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,43 (s, 1H); 8,93 (dt, J = 7,0; 1,2 Hz, 1H); 8,24 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,73 (dt, J = 9,1; 1,2 Hz, 1H); 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,46 (ddd, J = 9,0; 6,8; 1,4 Hz; 2H); 7,11 (td, J = 6,9; 1,3 Hz; 1H); 3,88 (t, J = 5,3 Hz; 2H); 3,13 (t, J = 5,2 Hz, 2H); 1,93 (s, 6H).

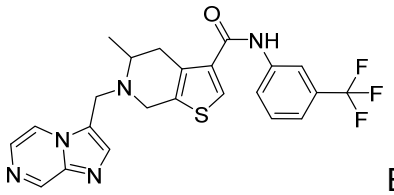
Método 2 de LC-MS (ESI): t_R = 2,93 minutos; m/z (M+1) = 499,1

Ejemplo 103: 6-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-7-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida



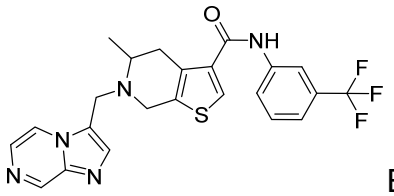
Ejemplo 103:

Ejemplo 104: 6-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-5-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida: primera elución



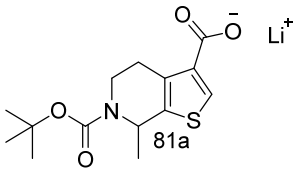
Ejemplo 104:

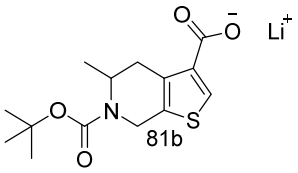
Ejemplo 105: 6-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-5-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida: segunda elución



Ejemplo 105:

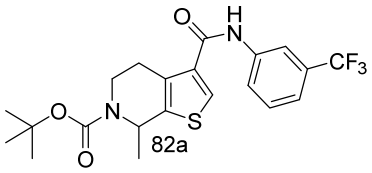
Paso 1: 6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxilato de litio (Intermedio 81a), 6-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxilato de litio (Intermedio 81b)

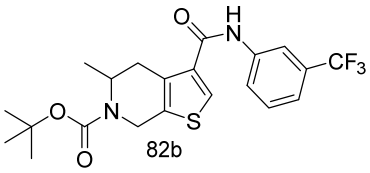




El Intermedio 67a (0,430 g; 1,32 mmol) se disolvió en MeOH (26,4 mL), luego se añadió 1M LiOH (5,29 mL; 5,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C. El bruto se concentró al vacío para obtener una mezcla de compuestos del título.

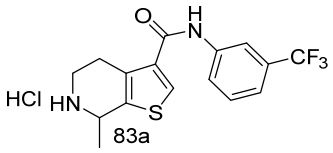
Paso 2: 7-metil-3-((3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridina-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 82a) y 5-metil-3-((3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridina-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 82b)



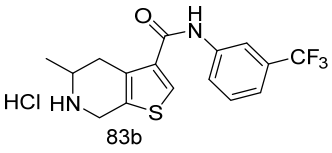


Se disolvió una mezcla del Intermedio 81a y del Intermedio 81b (0,90 g; 2,96 mmol) en DMF (7,42 mL) y DCM (22,26 mL), luego se añadieron DIPEA (2,073 mL, 11,87 mmol) y HATU (2,82 g; 7,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 15 min, se añadió 3-(trifluorometil)anilina (0,741 mL; 5,93 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. A continuación se diluyó con DCM y se añadió agua. Esta mezcla se agitó durante 15 min y las fases se separaron, las fases orgánicas se lavaron con agua, solución de ácido cítrico al 5% en peso, dos veces con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. El material bruto se purificó mediante FC (DCM/MeOH de 0% a 10% de MeOH). El producto obtenido se trituró con pentano para obtener 750 mg de una mezcla de los compuestos del título.

Paso 3: clorhidrato de 7-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Intermedio 83a) y 5-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Intermedio 83b)



83a



83b

Una mezcla del Intermedio 82a y del Intermedio 82b (750 mg; 1,70 mmol) se disolvió en mi DCM (20 mL) y MeOH (4 mL). A continuación se añadió 4N HCl en dioxano (4,26 mL; 17,03 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante la noche. Se añadió Et_2O hasta que no se observó más precipitación, entonces se filtró el sólido y se evaporó el solvente residual al vacío para obtener 650 mg de una mezcla de compuestos del título.

Paso 4: 6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-7,7-dimetil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 103), 6-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-5-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 104), 6-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)-5-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 105)

Se colocó una mezcla del Intermedio 83a y 83b (0,140 g; 0,372 mmol), imidazo[1,2-a]pirazina-3-carbaldehído (0,066 g; 0,446 mmol) y sulfato de magnesio (0,045 g; 0,372 mmol) en un matraz florentino bajo argón. DCM anhídrico (3,72 mL) se añadió seguido de TEA (0,052 mL; 0,372 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a rt. A continuación se añadió STAB (0,236 g; 1,115 mmol) y la mezcla de reacción se agitó hasta que LC-MS mostró el consumo completo del material inicial. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una mezcla de $Na_2CO_{3(sat)}$ y agua 1:1. La fase acuosa se extrajo con DCM dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se prepurificó por medio de FCC (DCM/MeOH de 0% a 5% de MeOH) para obtener 60 mg de mezcla regioisomérica. La mezcla se disolvió hasta 11 mg/mL en MeOH y a continuación se purificó mediante HPLC

preparativa (método prep1) para obtener el ejemplo 105 (3,3 mg; 0,007 mmol, rendimiento de 2%) y una mezcla del Ejemplo 103 y el Ejemplo 104 que se separó más a través de SFC (métodoprep2) para obtener el Ejemplo 103 (12,9 mg; 0,027 mmol, rendimiento de 7%) y Ejemplo 104 (2,8 mg; 0,006 mmol, rendimiento de 1%).

Ejemplo 105: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (s, 1H); 9,06 (d, J = 1,5 Hz; 1H); 8,49 (dd; J = 4,6; 1,5 Hz; 1H); 8,20 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,98-7,93 (m, 1H); 7,92 (d, J = 4,6 Hz, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 4,11 (s, 2H); 3,68 (s, 2H); 3,17 (q, J = 5,6 Hz, 1H); 3,06-2,97 (m, 1H); 2,75-2,68 (m, 1H); 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H). Método LC-MS (ESI) 12: t_R = 4,23 min; m/z (M+1) = 472,2; e.e. 99,3%

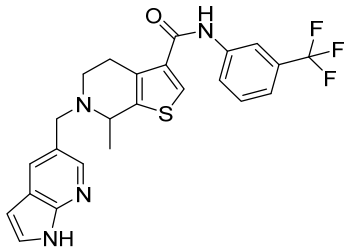
Ejemplo 103: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,34 (s, 1H); 9,07 (d, J = 1,4 Hz; 1H); 8,51 (dd, J = 4,7; 1,5 Hz, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 8,01-7,88 (m, 2H); 7,82 (s, 1H); 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 4,26 (d, J = 14,4 Hz, 1H); 4,04 (d, J = 14,4 Hz, 1H); 3,95 (q, J = 6,6 Hz, 1H); 2,99-2,78 (m, 2H); 2,76-2,62 (m, 2H); 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Método LC-MS (ESI) 12: t_R = 4,99 min; m/z (M+1) = 472,2; e.e. 100%

Ejemplo 104: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (s, 1H); 9,06 (d, J = 1,5 Hz; 1H); 8,49 (dd; J = 4,6; 1,5 Hz; 1H); 8,20 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,98-7,93 (m, 1H); 7,92 (d, J = 4,6 Hz, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 4,11 (s, 2H); 3,68 (s, 2H); 3,17 (q, J = 5,6 Hz, 1H); 3,06-2,97 (m, 1H); 2,74-2,68 (m, 1H); 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

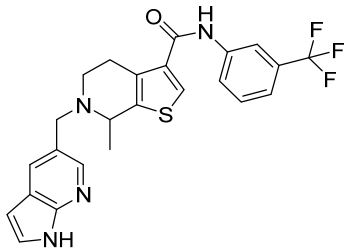
Método LC-MS (ESI) 12: t_R = 3,57 min; m/z (M+1) = 472,2; e.e. 98,3%.

Ejemplo 106: 6-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-7-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamide: primer enantiómero eluyente



Ejemplo 106:

Ejemplo 107: 6-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-7-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida: segundo enantiómero eluyente)



Ejemplo 107:

Paso 1: 6-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-7-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida: primer enantiómero eluyente (Ejemplo 106) y 6-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-7-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida: segundo enantiómero eluyente (Ejemplo 107)

Se colocó una mezcla del Intermedio 83a y 83b (0,20 g; 0,531 mmol), 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbaldehído (0,078 g; 0,531 mmol) y sulfato de magnesio (0,064 g; 0,531 mmol) en un matraz florentino bajo argón. Se agregó DCM anhidro (5,31 mL), seguido de TEA (0,074 mL, 0,531 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a rt y se añadió STAB (0,337 g; 1,592 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a rt. Fue necesario añadir más STAB y aldehído para obtener una conversión de SM completa. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se añadió $NaHCO_{3(sat)}$ y esta mezcla se agitó durante 15 min. Las fases se separaron y las fases acuosas se extrajeron dos veces con DCM, las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a presión reducida. El bruto se prepurificó por medio de FCC (DCM/MeOH de 0% a 5%) para obtener 190 mg de una mezcla de

enantiómeros y a continuación se purificó por medio de SFC (Método prep3) para obtener:

Ejemplo 106: (39 mg; 0,082 mmol, 31% de rendimiento)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,57 (s, 1H); 10,34 (s, 1H); 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 2H); 8,12 (s, 1H); 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,57 (t, J = 8,0 Hz; 1H); 7,48-7,38 (m, 2H); 6,42 (dd, J = 3,5; 1,2 Hz; 1H); 3,95 (d, J = 13,5 Hz, 1H); 3,89 (d, J = 6,7 Hz; 1H); 3,68 (d, J = 13,4 Hz; 1H); 3,05-2,93 (m, 1H); 2,93-2,78 (m, 1H); 2,77-2,58 (m, 2H); 1,45 (d, J = 6,5 Hz; 3H).

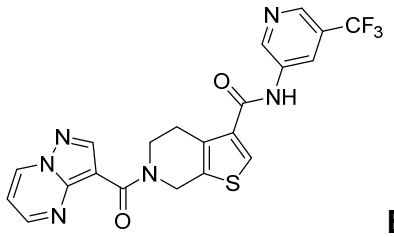
Método SFC-MS (ESI) 13: t_R = 6,92 min; m/z (M+1) = 471,2;

Ejemplo 107: (36 mg; 0,077 mmol; 29% de rendimiento).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,57 (s, 1H); 10,34 (s, 1H); 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 2H); 8,12 (s, 1H); 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,57 (t, J = 8,0 Hz; 1H); 7,48-7,38 (m, 2H); 6,42 (dd, J = 3,5; 1,2 Hz; 1H); 3,95 (d, J = 13,5 Hz, 1H); 3,89 (d, J = 6,7 Hz; 1H); 3,68 (d, J = 13,4 Hz; 1H); 3,05-2,93 (m, 1H); 2,93-2,78 (m, 1H); 2,77-2,58 (m, 2H); 1,45 (d, J = 6,5 Hz; 3H).

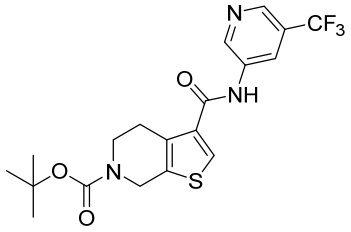
Método 13 de SFC-MS (ESI): t_R = 9,73 minutos; m/z (M+1) = 471,2

Ejemplo 109; preparación del compuesto 6-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 109:

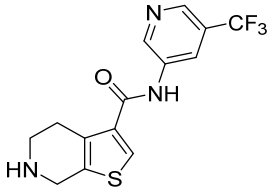
Paso 1: 3-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-4,7-dihidro tieno[2,3-c]piridina-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 89)



A una suspensión de ácido 6-(*tert*-butoxycarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxílico (250 mg; 0,882 mmol) en acetonitrilo anhidro (4,4 mL) se añadió 5-(trifluorometil)piridin-3-amina (157 mg; 0,971 mmol) y 1-metilimidazol (0,25 mL, 3,09 mmol), que da como resultado una solución completa. A continuación, se añadió TCFH (371 mg, 1,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón, durante 22 h. La mezcla de reacción se dividió entre $NaHCO_{3(acuosa)}$ saturado y EtOAc, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0%-25% de EtOAc en ciclohexano + 0,1% de NEt_3) proporcionó el compuesto deseado (265 mg; 0,62 mmol, 70%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10,63 (s, 1H); 9,12 (d, J = 2,3 Hz; 1H); 8,68 (d, J = 1,0 Hz; 1H); 8,58 (t, J = 1,9 Hz, 1H); 8,22 (s, 1H); 4,60 (s, 2H); 3,61-3,56 (m, 2H); 2,89-2,84 (m, 2H); 1,43 (s, 9H).

Paso 2: N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamide (Intermedio 90)



A una solución agitada del Intermedio 89 (290 mg; 0,678 mmol) en DCM anhidro (6,78 mL), enfriada en un baño de hielo/agua bajo una atmósfera de argón, se añadió TFA (0,52 mL; 6,78 mmol), gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Se añadió más TFA (0,17 mL; 2,26 mmol), se dejó

que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en DCM:MeOH 1:1 y se aplicó a un cartucho Isolute SCX-II preacondicionado de 5 g, se lavó con MeOH y se liberó con NH_3/MeOH 2 M. El eluyente 2 M NH_3/MeOH se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (193 mg; 0,59 mmol, 87%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,58 (s, 1H); 9,12 (d, J = 2,3 Hz; 1H); 8,67 (d, J = 1,0 Hz; 1H); 8,59-8,57 (m, 1H); 8,12 (s, 1H); 3,88 (s, 2H); 3,17 (d, J = 5,0 Hz; 1H); 2,90 (t, J = 5,7 Hz; 2H); 2,78-2,73 (m, 2H).

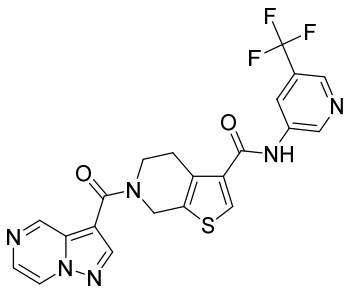
Paso 3: 6-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil)-N-(5-(trifluorometil) piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 109)

Preparado del Intermedio 90 (40 mg; 0,122 mmol) y ácido pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (17 mg; 0,104 mmol) según el procedimiento general G. La purificación mediante HPLC preparativa en fase inversa (Sunfire C18 19 × 150 mm, 10 µm de acetonitrilo/agua al 20%-80%, 10 mM de NH_4HCO_3), 20 mL/min) proporcionó el título del compuesto (6 mg; 0,013 mmol, 12%).

LCMS (ESI): Método 6 t_R = 3,79 min, m/z [M+1]+ = 473,3.

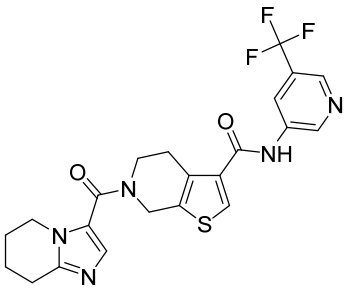
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,66 (s, 1H); 9,26 (dd, J = 1,8; 7,0 Hz; 1H); 9,13 (d, J = 2,3 Hz; 1H); 8,75 (dd, J = 1,6; 4,0 Hz; 1H); 8,69 (d, J = 1,0 Hz, 1H); 8,62-8,59 (m, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,25 (brs, 1H); 7,23 (dd, J = 4,0; 7,0 Hz, 1H); 4,89 (s, 2H); 3,91-3,75 (m, 2H), 3,11-3,02 (m, 2H).

Los compuestos informados en la siguiente tabla se prepararon por medio del acoplamiento de amido conforme se describe para el Ejemplo 109, paso 1-3, al aplicar el ácido carboxílico comercialmente disponible o previamente sintetizado en el paso 3. Las modificaciones de los agentes de acoplamiento, las condiciones de purificación con base sin sal o cromatográficas (p. ej., HPLC preparativa o cromatografía en columna rápida) se informaron en la tabla.

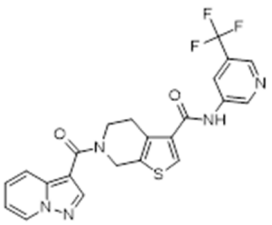
Ejemplo N.º	Estructura	Procedimientos generales - Cantidad de reactivos	Cantidad de producto (rendimiento)	Método de purificación	Datos
108		Procedimiento general G Ácido carboxílico (15 mg; 0,0889 mmol): Intermedio 90: 30 mg (1,1 eq) La mezcla DCM/DMF se reemplazó mediante DMF	3 mg (7%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,66 (s, 1H); 9,37 (d, J = 1,4 Hz ; 1H); 9,14 (d, J = 2,3 Hz ; 1H); 8,94 (dd, J = 1,4; 4,7 Hz, 1H); 8,70 (d, J = 1,0 Hz ; 1H); 8,62-8,59 (m, 1H);

					8,57 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,11 (d, J = 4,6 Hz , 1H); 5,01 (s, 2H); 3,98-3,93 (m, 2H); 3,11-3,05 (m, 2H). LCMS (ESI): Método 7 t_R = 3,92 min; m/z [M+H]+ = 473,4
110		Procedimiento general G ácido carboxílico (17 mg, 0,0831 mmol): Intermedio 90: 30	20 mg (50%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H); 9,14 (d, J = 2,4 Hz , 1H); 8,71-8,69 (m, 1H); 8,62-8,59

		mg (1,1 eq)			(m, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,41 (s, 1H); 4,93 (s, 2H); 4,80 (s, 2H); 4,14 (t, J = 5,2 Hz , 2H); 4,00 (t, J = 5,2 Hz , 2H); 3,95-3,91 (m, 2H); 3,07-3,01 (m, 2H) LCMS (ESI): Método 7 t_R = 3,28 min; m/z [M+H]+ = 478,5

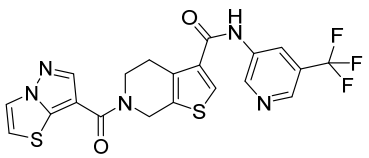
111		Procedimiento general G ácido carboxílico (17 mg, 0,0839 mmol): Intermedio 90: 30 mg (1,1 eq)	25 mg (61%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H); 9,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 8,71-8,69 (m, 1H); 8,61-8,59 (m, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,29 (s, 1H); 4,91 (s, 2H); 4,05 (t, J = 5,7 Hz, 2H); 3,90 (t, J = 5,7 Hz, 2H); 3,04-2,99 (m, 2H); 2,82-2,77 (m, 2H); 1,91-1,81 (m, 4H)

					LCMS (ESI): Método 7 t_R = 3,16 min; m/z [M+H]+ = 476,5
120		Procedimiento general G ácido carboxílico (100 mg, 0,598 mmol): Intermedio 90: 196 mg (1,0 eq)	69 mg (24%)	HPLC preparativa; más purificación (Xbridge fenil 19 × 150 mm, 10 um de MeOH/H_2O al 20%-80% (10 mM NH_4CO_3), 20 mL/min, rt)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,64 (s, 1H); 9,14 (d, J = 2,4 Hz ; 1H); 8,70 (d, J = 1,1 Hz; 1H); 8,60 (t, J = 2,2 Hz ; 1H); 8,24 (s, 1H); 7,05 (s, 1H); 6,79 (t, J = 2,2 Hz ; 1H); 4,89 (s, 2H); 4,00 (t, J = 5,9 Hz

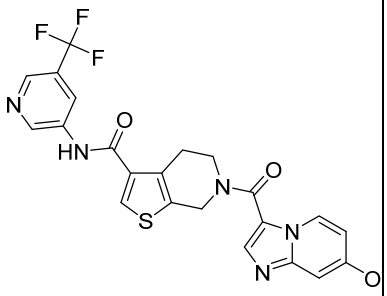
					; 2H); 3,88 (t, J = 5,9 Hz ; 2H); 3,25-3,21 (m, 2H); 2,99 (t, J = 5,5 Hz ; 2H); 1,93-1,87 (m, 2H). LCMS (ESI): Método 7 t_R = 3,13; m/z [M+H]+ = 477,2
124		Procedimiento general G ácido carboxílico (66 mg, 0,40 mmol): Intermedio 90: 133	8 mg (4%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H); 9,19 (d, J = 2,2 Hz ; 1H); 8,87 (td, J = 0,9; 7,0 Hz;

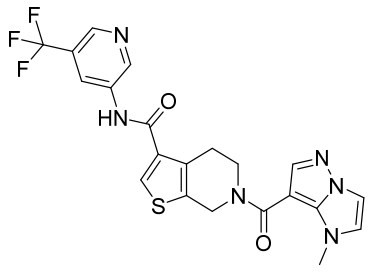
		mg (1,0 eq)			1H); 8,75 (d, J = 1,1 Hz ; 1H); 8,65 (t, J = 2,0 Hz ; 1H); 8,44 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 7,99 (td, J = 1,0; 9,1 Hz, 1H); 7,52 (ddd, J = 1,0; 6,8; 8,9 Hz, 1H); 7,14 (dt, J = 1,3; 6,8 Hz, 1H); 5,00 (s, 2H); 3,97 (t, J = 5,7 Hz , 2H); 3,10 (t, J = 5,6 Hz , 2H).

					LCMS (ESI): Método 7 t_R = 4,22 min; m/z [M+H]+ = 472,5
140		Procedimiento general G ácido carboxílico (50 mg, 0,26 mmol): Intermedio 90: 85 mg (1,0 eq)	15 mg (12%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,66 (s, 1H); 9,15 (d, J = 1,9 Hz ; 1H); 8,71 (d, J = 1,0 Hz ; 1H); 8,68 (dd, J = 0,5; 7,6 Hz, 1H); 8,60 (t, J = 2,0 Hz , 1H); 8,30 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,25 (d,

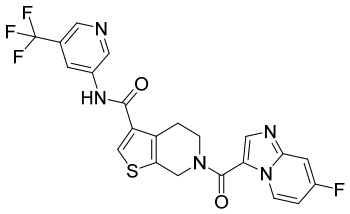
					J = 2,6 Hz , 1H); 6,77 (dd, J = 2,9; 7,5 Hz, 1H); 4,96 (s, 2H); 3,92 (t, J = 5,7 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,05 (t, J = 5,2 Hz , 2H). Método 7 LC-MS (ESI): t_R = 4,39 min; m/z $[M^+H]^+$ = 502,2.
141		Procedimiento general N: (ACN reemplazado mediante DMF)	57 mg (40%)	Precipitación del agua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,68 (1H, s); 9,18 (1H, d, J = 2,3Hz)

		ácido carboxílico (50 mg; 0,260 mmol) Intermedio 90: 95 mg (1,05 eq)			; 8,74 (1H, d, J = 1,0 Hz); 8,64 (1H, t, J = 2,3 Hz); 8,44 (1H, d, J = 1,3 Hz); 8,38 (1H, d, J = 4,2 Hz); 8,30 (1H, s); 7,59 (1H, dd, J = 1,4; 4,2 Hz); 5,04 (2H, s); 4,02 (2H, t, J = 5,3 Hz); 3,10 (2H, t, J = 5,3 Hz); Método 6 de LC-MS (ESI):

					t_R = 4,13 minutos; m/z $[M^+H]^+$= 478,2
142		Procedimiento general N: (ACN reemplazado mediante DMF) ácido carboxílico (50 mg; 0,260 mmol) Intermedio 90: 95 mg (1,05 eq)	71 mg (53%)	Precipitación del agua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,69 (1H, s); 9,19 (1H, d, J = 2,3 Hz); 8,89 (1H, d, J = 7,6 Hz); 8,75 (1H, d, J = 1,0 Hz); 8,65 (1H, t, J = 2,2 Hz); 8,31 (1H, s); 8,07 (1H, s); 7,17 (1H, d, J = 2,5 Hz

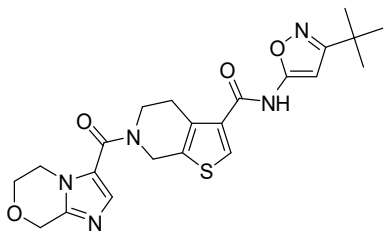
					); 6,86 (1H, dd, J = 2,5; 7,6 Hz); 5,07 (2H, s); 4,03 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,94 (3H, s); 3,13 (2H, t, J = 5,5 Hz). Método 6 de LC-MS (ESI): t_R = 4,2 minutos; m/z $[M^+H]^+$= 5 02,2
143		Procedimiento general N: (ACN reemplazado	7,4 mg (6%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H); 9,14 (d, J = 2,4 Hz

		mediante DMF) ácido carboxílico (43 mg; 0,260 m mol) Intermedio 90: 95 mg (1,0 eq)			; 1H); 8,69 (s, 1H); 8,61-8,60 (m, 1H); 8,25-8,24 (m, 1H); 7,90 (d, J = 1,1 Hz , 1H); 7,70 (d, J = 2,3 Hz ; 1H); 7,30 (dd, J = 1,2; 2,2 Hz, 1H); 4,94 (s, 2H); 3,95-3,90 (m, 2H); 3,84 (s, 3H), 3,06-3,03 (m, 2H). Método 6 de LC-MS (ESI): t_R = 3,85 minutos; m/z

					$[M^+H]^+$= 475,5
144		Procedimiento general N: (ACN reemplazado mediante DMF) ácido carboxílico (47 mg; 0,260 mmol): Intermedio 90: 95 mg (1,0 eq)	47 mg (36%)	Precipitación del agua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,66 (s, 1H); 9,15 (d, J = 2,3 Hz ; 1H); 9,02 (dd, J = 5,8; 7,5 Hz; 1H); 8,71 (d, J = 1,1 Hz ; 1H); 8,61 (t, J = 1,9 Hz ; 1H); 8,27 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,65 (dd, J = 2,2;

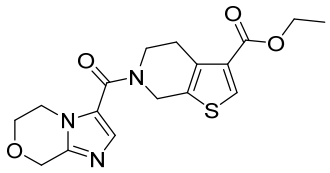
					9,7 Hz, 1H); 7,20-7,15 (m, 1H); 5,04 (s, 2H); 4,02-3,98 (m, 2H); 3,12-3,09 (m, 2H). Método 6 de LC-MS (ESI): t_R = 4,24 minutos; m/z $[M^+H]^+$= 490,2

Ejemplo 112; preparación del compuesto N-(3-(*tert*-butil)isoxazol-5-il)-6-(5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 112:

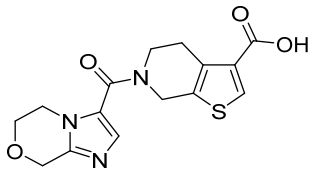
Paso 1; 6-(6,8-dihidro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina-3-carbonil)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridina-3-carboxilato de etilo (Intermedio 91)



A una suspensión del Intermedio 38 (125 mg; 0,505 mmol), clorhidrato de ácido 6,8-dihidro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina-3-carboxílico (124 mg; 0,605 mmol) y tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (232 mg; 0,722 mmol) en DCM anhidro (2,00 mL) y DMF (2,00 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,35 mL; 2,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, durante 2 h, y se dejó reposar durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con y la fase orgánica se lavó con $NaHCO_{3(acuosa)}$, luego con $NaCl_{(acuosa)}$ saturado secado sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC eluido con DCM-amoníaco metanólico (2M; 20:1)/0%-100% para obtener el producto deseado (196 mg; 0,477 mmol, 95%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H); 7,33 (s, 1H); 4,94 (s, 2H); 4,88 (s, 2H); 4,32 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 4,28 (t, J = 5,4 Hz; 2H); 4,05 (t, J = 5,2 Hz, 2H); 4,01 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 3,17-3,12 (m, 2H); 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso 2; ácido 6-(6,8-dihidro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina-3-carbonil)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridina-3-carboxílico (Intermedio 92)



Se añadió hidróxido de sodio (68 mg; 1,71 mmol) a una solución del Intermedio 91 (191 mg; 0,528 mmol) en alcohol de metilo (10) y agua (0,50) y la mezcla se agitó a 50 ˚C durante 3 días.

La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno 1 M (1,7 mL, 1,71 mmol) gota a gota. La solución se concentró al vacío y esto dio como resultado la precipitación de un sólido incoloro que se filtró, se

lavó con acetona (2) para proporcionar el producto deseado (76 mg; 0,228 mmol, 43%) y se utilizó tal como está en el siguiente paso.

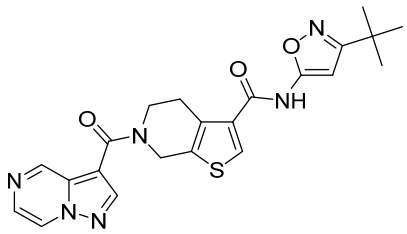
Paso 3; N-(3-(*tert*-butil)isoxazol-5-il)-6-(5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 112)

Se añadió cloruro de tionilo (0,13 mL; 1,80 mmol) se agregó para el Intermedio 92 (30 mg; 0,0900 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se llevó a sequedad al vacío y el residuo se suspendió en piridina seca (1,0 mL), se añadió 3-*tert*-butilisoxazol-5-amina (19 mg; 0,135 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se llevó a sequedad al vacío y el residuo se disolvió en 9:1 DMSO agua (1,0 mL) y se presentó por purificación mediante Sunfire C18 19 × 150 mm; 10 um 5% a 60% ACN/H_2O (0,1% de FA), 20 mL/min para obtener el producto deseado (17 mg, 0,0381 mmol, 42%).

LCMS (ESI): Método 15 t_R = 3,48 min, $[M+H]^+$ = 456,2

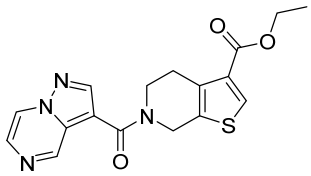
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 11,77 (s, 1H); 8,34 (s, 1H); 7,40 (s, 1H); 6,37 (s, 1H); 4,95-4,89 (s, 2H); 4,80-4,79 (m, 2H); 4,14 (t, J = 5,1 Hz, 2H); 4,00 (t, J = 5,1 Hz, 2H); 3,91 (t, J = 5,4 Hz; 2H); 3,02 (s, 2H); 1,29 (s, 9H)

Ejemplo 113; preparación del compuesto N-(3-(*tert*-butil)isoxazol-5-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 113:

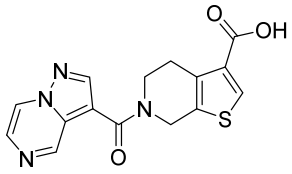
Paso 1: 6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxilato de etilo (Intermedio 93)



A una suspensión del Intermedio 38 (125 mg; 0,505 mmol), se añadió ácido pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxílico (99 mg; 0,605 mmol) y TBTU (232 mg; 0,722 mmol) en DCM (2 mL) y DMF (2 mL), N,N-diisopropiletilamina (0,35 mL; 2,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con y la fase orgánica se lavó con $NaHCO_{3(acuosa)}$ saturado, luego con $NaCl_{(acuosa)}$ saturado y se concentró al vacío. El residuo fue cromatografía purificada en sílice mediante elución con DCM, amoníaco metanólico (2M; 20:1)/0% a 100% para proporcionar el compuesto del título (149 mg, 82%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,48 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 8,43 (dd, J = 1,5; 4,8 Hz; 1H); 8,20 (s, 1H); 8,05 (d, J = 4,8 Hz; 1H); 8,04 (s, 1H); 4,98 (s, 2H); 4,32 (q, J = 7,0 Hz; 2H); 4,02 (t, J = 5,9 Hz, 2H); 3,23-3,18 (m, 2H); 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H)

Paso 2: ácido 6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxílico (Intermedio 94)



Se añadió hidróxido de sodio (49 mg; 1,23 mmol) a una solución del Intermedio 93 (142 mg; 0,398 mmol) en alcohol de metilo (10 mL) y agua (0,5 mL) y la mezcla se agitó a 50 ˚C durante 64 h. La mezcla se enfrió en un baño de agua helada y se añadió cloruro de hidrógeno acuoso 1 M (1,2 mL; 1,23 mmol) gota a gota. La solución se concentró al vacío y esto dio como resultado la precipitación de un sólido incoloro que se filtró, se lavó con acetona (2 mL) para proporcionar el compuesto de título (86 mg; 66%).

LCMS (ESI): Método 15 t_R = 0,47 min; m/z $[M+H]^+$ = 329.2

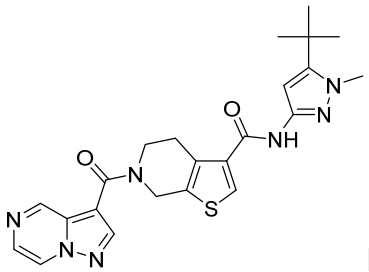
Paso 3: N-(3-tert-butilo)isoxazol-5-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 113)

Preparado a partir del Intermedio anterior 94 (30 mg, 0,0914 mmol) y 3-*tert*-butilisoxazol-5-amina (19 mg; 0,137 mmol) según el procedimiento general I. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa (Sunfire C18 19 × 150 mm, 10 um 20% a 80% ACN/H2O (0,1% FA), 20 mL/min, rt) proporcionó el compuesto del título (4 mg, 9%).

LCMS (ESI): Método 7 t_R = 3,92 min; m/z [M+H$^+$] = 451,2

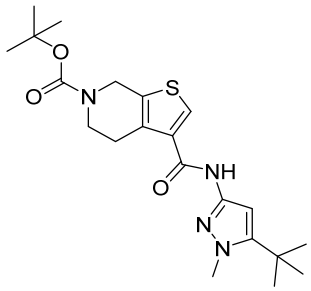
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,78 (s, 1H); 9,36 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 8,93 (dd, J = 1,4; 4,7 Hz; 1H); 8,55 (s, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,11 (d, J = 4,6 Hz, 1H); 6,37 (s, 1H); 4,99 (s, 2H); 3,95 (t, J = 5,8 Hz; 2H); 3,07 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 1,29 (s, 9H)

Ejemplo 116; preparación del compuesto N-(5-(*tert*-butil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 116:

Paso 1; 3-((5-(*tert*-butil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)carbamoil)-4,7-dihdrotieno[2,3-c]piridina-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 95)

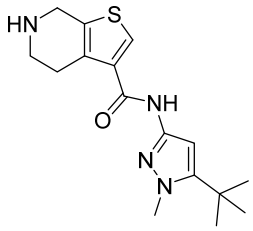


A una solución de ácido 6-(*tert*-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxílico (142 mg; 0,500 mmol) y DMF (0,0019 mL; 0,0250 mmol) en CPME (1 mL) a 20 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (0,050 mL; 0,600 mmol)

gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se volvió azeótropo con CPME, el residuo se suspendió en ACN (1 mL) y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo, a la mezcla se añadió 5-*tert*-butil-2-metil-pirazol-3-amina (77 mg, 0,500 mmol) y piridina (0,081 mL, 1,00 mmol) en ACN (1 mL). La mezcla de reacción se dejó entibiar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre agua y DCM. Las fases orgánicas combinadas se filtraron por material sintetizado hidrófobo y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante FCC con gel de sílice (0% a 50% EtOAc en ciclohexilo) para obtener lo deseado (186 mg; 0,444 mmol, 89%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (s, 1H); 6,08 (s, 1H); 4,57 (s, 2H); 3,65 (s, 3H); 3,62 (m, 2H); 2,95 (t, J = 5,4 Hz, 2H); 1,47 (s, 9H); 1,26 (s, 9H).

Paso 2; N-(5-*tert*-butil-1-metil-pirazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Intermedio 96)



A una solución del Intermedio 95 (186 mg; 0,444 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió 4N HCl dioxano (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se diluye con éter y se filtró para obtener un sólido blanco, que se lavó con éter y se secó al vacío durante l noche para proporcionar el producto deseado como sal diclorihidrato (144 mg; 0,368 mmol, 83%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,34 (s, 1H); 9,73-9,69 (m, 2H); 8,44 (s, 1H); 6,16 (s, 1H); 4,42 (s, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,40-3,40 (m, 2H); 3,13 (t, J = 5,6 Hz; 2H); 1,29 (s, 9H).

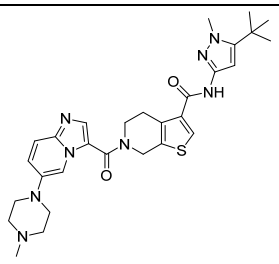
Paso 3; N-(5-(*tert*-butil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 116)

Preparado a partir de ácido pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxílico (10 mg; 0,068 mmol) y del Intermedio 96 (20 mg; 0,068 mmol) según el procedimiento general I. La purificación mediante HPLC preparativa en fase inversa (Fenilo Xbridge 19 × 150 mm; 10 µm 40% a 100% de MeOH/H_2O (10 mM NH_4CO_3), 20 mL/min) proporcionó el compuesto del título (7 mg; 0,015 mmol 26%).

LCMS (ESI): Método 7 t_R = 3,91 min, m/z [M+H]+ = 464,2.

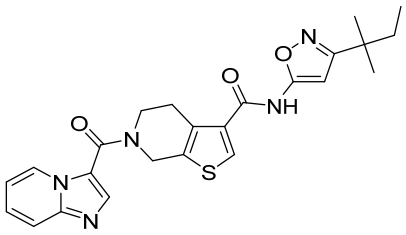
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,54 (s, 1H); 9,40 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,97 (dd, J = 1,4; 4,7 Hz, 1H); 8,59 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 8,14 (d, J = 4,5 Hz; 1H); 6,47 (s, 1H); 5,04-4,97 (m, 2H); 3,97 (t, J = 5,8 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,12-3,09 (m, 2H); 1,40 (s, 9H).

El compuesto informado en la siguiente tabla se preparó por medio del acoplamiento de amido conforme se describe para el Ejemplo 116, paso 1 a 3, al aplicarse el aldehído correspondiente, disponible comercialmente o sintetizado anteriormente en el paso 3. Dicho procedimiento puede involucrar variaciones menores. Donde el agente de acoplamiento involucrado de modificación se informa en la tabla siguiente.

Ex. N.º	**Estructura**	**Cantidad de reactivos**	**Cantidad del producto (rendimiento)**	**Método de purificación**	**Datos**
145		Procedimiento general N	41 mg (38%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,51 (s, 1H); 8,40 (d,

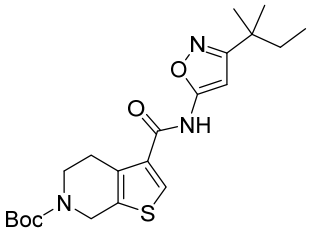
		Intermedio 95: 69 mg; 0,175 mmol Intermedio 113: 117 mg, 0,175 mmol			J = 1,9 Hz; 1H); 8,21 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,61 (d, J = 9,8 Hz; 1H); 7,48 (dd, J = 2,3; 9,8 Hz; 1H); 6,43 (s, 1H); 4,99 (s, 2H); 3,96 (t, J = 5,6 Hz; 2H); 3,84 (s, 3H); 3,07-3,07 (m, 6H); 2,50 (m, 4H); 2,24 (s, 3H); 1,36 (s, 9H). LCMS (ESI): Método 7 t_R = 2,74 min, m/z $[M+H]^+$ = 561,5

Ejemplo 119; preparación del compuesto 6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-N-(3-(*tert*-pentil)isoxazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 119:

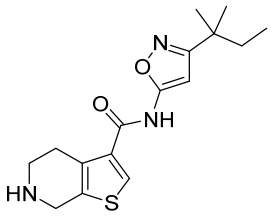
Paso 1; 3-((3-(*tert*-pentil)isoxazol-5-il)carbamoil)-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridina-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 97)



A una solución de ácido 6-(*tert*-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxílico (150 mg; 0,529 mmol) y DMF (2 µL; 0,0265 mmol) en CPME (1 mL) se añadió cloruro de oxalilo (55 µl; 0,635 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo formó un azeótropo con CPME. El residuo se suspendió en ACN (2 mL) y se enfrió a 0 °C en un baño de agua helada, a la mezcla se añadió 3-(1,1-dimetilpropil)isoxazol-5-amina (82 mg; 0,529 mmol) y piridina (86 µL; 1,06 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a rt y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se dividió en DCM y agua. Las fases orgánicas combinadas se filtraron por material sintetizado hidrófobo y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida de fase inversa para obtener el producto deseado (14 mg; 0,033 mmol; 6%).

^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 8,61-8,61 (m, 1H); 7,67 (s, 1H), 6,23 (s, 1H); 4,51 (s, 2H); 3,55 (t, J = 5,6 Hz, 2H); 2,88 (t, J = 5,6 Hz, 2H); 1,52 (q, J = 7,5 Hz, 2H) 1,36 (s, 9H); 1,17 (s, 6H); 0,69 (t, J = 7,5 Hz, 3H)

Paso 2; clorhidrato de N-(3-(*tert*-pentil)isoxazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Intermedio 98)



A una solución del intermedio 97 (14 mg; 0,0334 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4N en dioxano (1,0 mL; 0,033 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter y se filtró para obtener un sólido blanco, se lavó con éter y se secó al vacío para producir el compuesto del título como clorhidrato con rendimiento cuantitativo.

LCMS (ESI): Método 16 t_R = 1,04 min;/z $[M+H]^+$ = 320,1

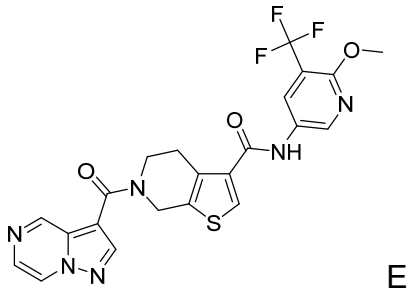
Paso 3; 6-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-N-(3-(*tert*-pentil)isoxazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 119)

Preparados a partir de ácido imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (7 mg; 0,04 mmol) y el Intermedio 98 (se supone 0,0334 mmol) según el procedimiento general N. La reacción se desactivó con agua y se filtró, el sólido se lavó con agua y se secó al vacío durante la noche para obtener el compuesto del título (17 mg; 0,027 mmol, 81%).

LCMS (ESI): Método 7 t_R = 4,52 min;/z $[M+H]^+$ = 464,8.

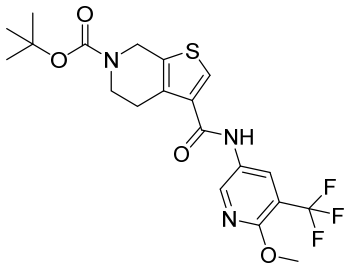
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,80 (s, 1H); 9,01 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,54-7,49 (m, 1H); 7,17-7,12 (m, 1H); 6,37 (s, 1H); 5,07 (s, 2H); 4,03 (t, J = 5,6 Hz, 2H); 3,12 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,66 (q, J = 7,4 Hz, 2H); 1,29 (s, 6H), 0,81 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 121; preparación del compuesto N-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 121:

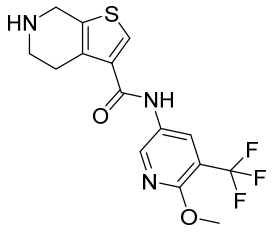
Paso 1; 3-[[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]carbamoil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridina-6-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 99)



El Intermedio 99 se preparó comenzando a partir de ácido 6-(*tert*-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxílico (167 mg; 0,589 mmol) seguido del procedimiento descrito en el Ejemplo 109, paso 1. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se neutralizó con agua y se filtró para producir un sólido, el cual se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (220 mg; 0,481 mmol, 82%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (m, 1H); 8,29 (m, 1H); 7,71-7,64 (m, 1H); 4,60 (s, 2H); 4,03 (s, 3H); 3,67 (t, J = 5,4 Hz, 2H); 2,99 (t, J = 5,7 Hz, 2H); 2,80 (s, 2H); 1,50 (s, 9H).

Paso 2; N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5,6,7-tetrahidro tieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Intermedio 100)



A una solución del Intermedio 99 (220 mg; 0,481 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4N en dioxano (5,0 mL; 0,481 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter y se filtró, y el sólido resultante se lavó con éter y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como diclorhidrato (240 mg; 0,558 mmol, 116%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,70 (s, 1H); 9,68 (s, 2H); 8,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 8,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,48 (s, 1H); 4,38 (m, 2H); 3,99 (s, 3H); 3,35 (m, 2H); 3,13 (t, J = 5,7 Hz, 2H).

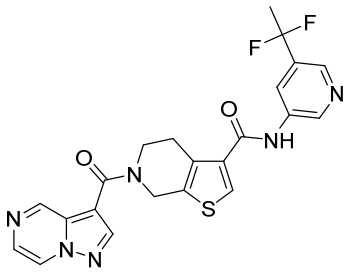
Paso 3; N-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 121)

A una solución del Intermedio 100 (50 mg; 0,116 mmol), ácido pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxílico (19 mg; 0,116 mmol) y 1-metilimidazol (0,074 mL; 0,930 mmol) en ACN (5,00 mL) se agregó hexafluorofosfato de cloro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio (49 mg; 0,174 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se filtraron por material sintetizado hidrófobo y se concentraron al vacío. El residuo se presentó para la purificación mediante HPLC preparativa (Sunfire C18 19 × 150 mm; 10 µm 5% a 60% de ACN/H_2O (10 mM NH_4CO_3), 20 mL/min) para obtener el compuesto del título, (4,02 mg; 97%).

LCMS (ESI): Método 7 t_R = 4,36 min;/z [M+H]+ = 503,2

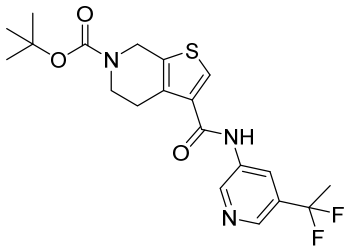
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H); 9,37 (d, J = 1,5 Hz; 1H); 8,94 (dd, J = 1,4; 4,7 Hz; 1H); 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,48 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,11 (d, J = 4,6 Hz; 1H); 5,00-5,00 (m, 2H); 3,99 (s, 3H); 3,95 (t, J = 5,8 Hz, 2H); 3,07-3,07 (m, 2H).

Ejemplo 122; preparación del compuesto N-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 122:

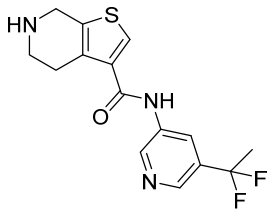
Paso 1; 3-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-piridil]carbamoil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridina-6-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 101)



El Intermedio 101 se preparó comenzando a partir de ácido 6-(*tert*-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxílico (167 mg; 0,589 mmol) seguido del procedimiento descrito en el Ejemplo 109, paso 1. El residuo obtenido se trituró con agua y se dejó reposar durante la noche. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (182 mg, 0,430 mmol, 73%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (m, 1H); 8,53 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 7,71 (s, 1H); 4,61 (s, 2H); 3,71-3,65 (m, 2H); 3,00 (t J = 5,4 Hz; 2H); 1,97 (t, J = 18,2 Hz; 3H); 1,50 (s, 9H).

Paso 2; N-[5-(1,1-difluoroetil)-3-piridil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Intermedio 102)

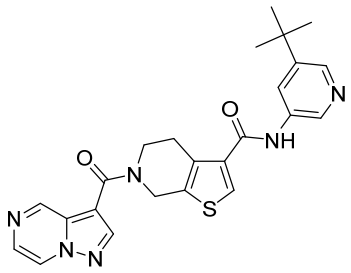


El Intermedio 102 se preparó comenzando a partir del Intermedio 101 (182 mg; 0,430 mmol), siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 121 paso 2. El compuesto del título se obtuvo como diclorhidrato (151 mg; 0,381 mmol, 89%).
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H); 9,65 (s, 2H); 9,15 (d, J = 1,9 Hz; 1H); 8,61 (s, 1H); 8,56 (s, 2H); 4,40 (t, J = 4,9 Hz; 2H); 3,48-3,34 (m, 2H); 3,17-3,10 (m, 2H); 2,06 (t, J = 19,1 Hz, 3H).

Paso 3; N-(5-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 122)

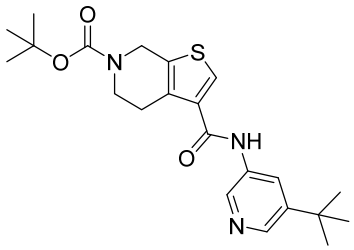
A una solución del Intermedio 102 (50 mg; 0,126 mmol), ácido pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxílico (21 mg; 0,126 mmol) y 1-metilimidazol (0,080 mL; 1,01 mmol) en ACN (5 mL) se agregó hexafluorofosfato de cloro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio (53 mg; 0,189 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se dejó reposar durante la noche. La reacción se desactivó con agua y se lavó con DCM, las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de frita hidrófoba y el solvente se concentró al vacío. El residuo se presentó para la purificación mediante HPLC preparativa (Fenilo Xbridge 19 × 150 mm; 10 µm 20% a 80% de MeOH/H_2O (10 mM NH_4CO_3), 20 mL/min, rt) para obtener el compuesto del título(7,5 mg; 0,0160 mmol; 13%).
LCMS (ESI): Método 7 t_R = 3,94min;/z [M+H]+ = 516,5
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,18 (s, 1H); 9,36 (d, J = 1,4 Hz; 1H); 8,93 (dd, J = 1,4; 4,7 Hz; 1H); 8,56 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,11 (d, J = 4,6 Hz, 1H); 6,31 (s, 1H); 4,99-4,99 (m, 2H); 3,95 (dd, J = 5,8; 5,8 Hz; 2H); 3,67 (s, 3H); 3,08-3,03 (m, 2H); 1,33-1,21 (m, 4H).

Ejemplo 123; preparación del compuesto N-(5-(*tert*-butil)piridin-3-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 123:

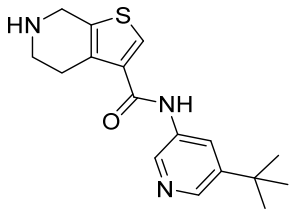
Paso 1;3-[(5-*tert*-butil-3-piridil)carbamoil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridina-6-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 103)



El Intermedio 103 se preparó comenzando a partir de ácido 6-(*tert*-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxílico (83 mg; 0,293 mmol), siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 109, paso 1. Se obtuvo el compuesto del título (56 mg; 0,135 mmol, 46%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,07-8,64 (m, 1H); 8,54 (s, 1H); 8,33 (d, J = 1,5 Hz; 1H); 8,24 (t, J = 2,0 Hz; 1H); 7,72 (s, 1H); 4,58 (s, 2H); 3,66 (t, J = 5,6 Hz, 2H); 3,00 (t, J = 5,4 Hz; 2H); 1,49 (s, 9H); 1,33 (s, 9H).

Paso 2; N-(5-*tert*-butil-3-piridil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Intermedio 104)



El Intermedio 104 se preparó comenzando a partir del Intermedio 103 (56 mg; 0,135 mmol), siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 121 paso 2. El producto deseado se obtuvo como diclorhidrato de sal (41 mg; 0,106 mmol, 78%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s, 1H); 9,58-9,58 (m, 2H); 9,21 (d, J = 1,8 Hz; 1H); 8,78 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 8,65 (d, J = 1,8 Hz; 1H); 4,41 (t, J = 4,8 Hz, 2H); 3,4 (m, 2H) (bajo el pico de agua); 3,14 (t, J = 5,7 Hz, 2H); 1,38 (s, 9H).

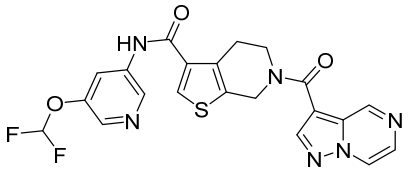
Paso 3, N-(5-tert-butil-3-piridil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 123)

A una solución del Intermedio 104 (41 mg; 0,106 mmol), ácido pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxílico (17 mg; 0,106 mmol) y 1-metilimidazol (0,067 mL; 0,845 mmol; 8,00 eq) en ACN (4,1 mL) se añadió hexafluorofosfato de cloro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio (44 mg; 0,158 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se dejó reposar durante la noche. La reacción se desactivó con agua y se lavó con DCM. Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un frita hidrófoba y el solvente se concentró al vacío para producir una goma de color marrón claro. El residuo se presentó para la purificación mediante HPLC preparativa (Fenilo Xbridge 19 × 150 mm, 10 µm 20% a 80% de MeOH/H2O (10 mM NH4CO3), 20 mL/min,) para obtener el compuesto del título (48 mg; 0,0677 mmol, 64%).

LCMS (ESI): Método 7 t_R = 3,94min; m/z [M+H]+ = 516,5

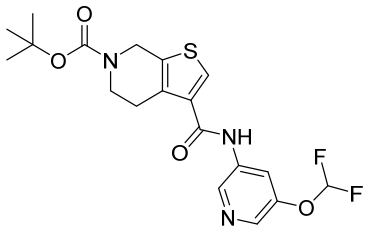
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,18 (s, 1H); 9,36 (d, J = 1,4 Hz; 1H); 8,93 (dd, J = 1,4; 4,7 Hz; 1H); 8,56 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,11 (d, J = 4,6 Hz, 1H); 6,31 (s, 1H); 4,99-4,99 (m, 2H); 3,95 (dd, J = 5,8; 5,8 Hz; 2H); 3,67 (s, 3H); 3,08-3,03 (m, 2H); 1,33-1,21 (m, 4H).

Ejemplo 125; preparación del compuesto N-(5-(difluorometoxi)piridin-3-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazine-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotiieno[2,3-c]piridine-3-carboxamida



Ejemplo 125

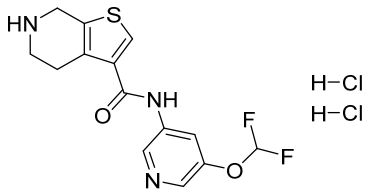
Paso 1; 3-[[5-(difluorometoxi)-3-piridil]carbamoil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridina-6-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 105)



El Intermedio 105 se preparó comenzando a partir de ácido 6-(*tert*-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxílico (167 mg; 0,589 mmol), siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 109, paso 1. Se obtuvo el producto deseado (179 mg; 0,421 mmol, 71%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50-8,49 (m, 1H); 8,24 (m, 3H); 7,69 (s, 1H); ,6,79-6,39 (t, J = 73,6 Hz, 1H); 4,61 (s, 2H); 3,72-3,65 (m, 2H); 2,99 (t, J = 5,6 Hz; 2H); 1,50 (s, 9H).

Paso 2; N-[5-(difluorometoxi)-3-piridil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida;diclorhidrato (Intermedio 106)



El Intermedio 106 se preparó comenzando a partir del Intermedio 105 (179 mg; 0,421 mmol), siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 121 paso 2. El producto deseado se obtuvo como diclorhidrato de sal (146 mg; 0,367 mmol, 87%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 10,90 (s, 1H); 9,70 (s, 2H); 8,93 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,27 (t, J = 26,8 Hz; 1H); 7,36 (s, 1H); 4,38 (s, 2H); 3,43-3,36 (m, 2H); 3,16-3,08 (m, 2H).

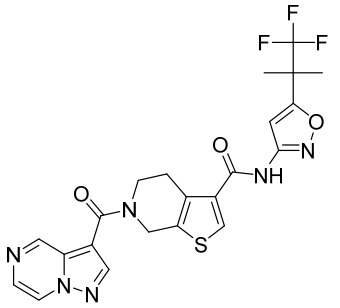
Paso 3; N-(5-(difluorometoxi)piridin-3-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 125)

A una solución del Intermedio 106 (50 mg; 0,126 mmol), se añadió ácido pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxílico (20 mg; 0,126 mmol) y 1-metilimidazol (0,080 mL; 1,00 mmol) en ACN (5 mL), TCFH (53 mg; 0,188 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se dejó reposar durante la noche. La reacción se desactivó con agua y se lavó con DCM. Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un frita hidrófoba y el solvente se concentró *al vacío*. El residuo se presentó para la purificación mediante HPLC preparativa (Fenilo Xbridge 19 × 150 mm; 10 µm 20% a 80% de MeOH/H_2O (10 mM NH_4CO_3), 20 mL/min) para obtener el compuesto del título (59 mg; 0,0238 mmol; 19%).

LCMS (ESI): Método 7 t_R = 3,94 min; m/z [M+H]+ = 516,5

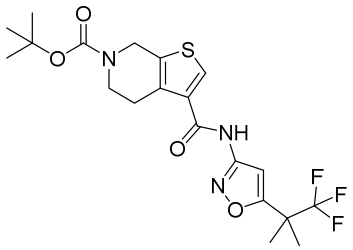
^{1}H NMR (400 MHz; DMSO-d_6) δ 10,18 (s, 1H); 9,36 (d, J = 1,4 Hz; 1H); 8,93 (dd, J = 1,4; 4,7 Hz; 1H); 8,56 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,11 (d, J = 4,6 Hz; 1H); 6,31 (s, 1H); 4,99-4,99 (m, 2H); 3,95 (dd, J = 5,8; 5,8 Hz; 2H); 3,67 (s, 3H); 3,08-3,03 (m, 2H); 1,33-1,21 (m, 4H).

Ejemplo 126; preparación del compuesto 6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-N-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida



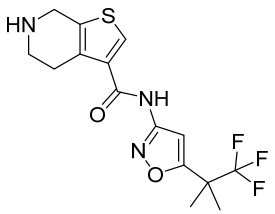
Ejemplo 126:

Paso 1; 3-((5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)carbamoil)-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridina-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 107)



A una solución de ácido 6-(*tert*-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxílico (250 mg; 0,882 mmol) y DMF (0,0034 µL; 0,0441 mmol) en CPME (2 mL) a 20 °C se añadió cloruro de oxalilo (0,088 mL; 1,06 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo formó un azeótropo con CPME, el residuo se suspendió en ACN (1 mL) y se enfrió a 0 °C en un baño de agua helada. A la mezcla se agregó 5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)isoxazol-3-amina (171 mg; 0,882 mmol) y piridina (0,14 mL; 1,76 mmol) en ACN (1 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre DCM y agua. Las fases orgánicas combinadas se filtraron por material sintetizado hidrófobo y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, (0% a 100% de EtOAc en ciclohexano) para obtener el compuesto del título (255 mg; 0,555 mmol; 63%).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,65 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,13 (s, 1H); 4,64 (s, 2H); 3,68 (t, J = 5,4 Hz, 2H); 3,01 (t, J = 5,8 Hz, 2H); 1,60 (s, 6H); 1,49 (s, 9H).

Paso 2; N-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Intermedio 108)



A una solución del Intermedio 107 (255 mg; 0,555 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) 4N HCl en dioxano (3,0 m; 0,555 mmol) se añadió a 0 ˚C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a rt y se agitó a temperatura ambiente durante el fin de

semana. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con éter de dietilo y se filtró, el sólido resultante se lavó con éter y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como sal HCl (190 mg; 0,480 mmol, 86%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,49 (s, 1H); 9,64-9,55 (m, 2H); 8,52 (s, 1H); 7,11 (s, 1H); 4,42 (s, 2H); 3,15 (t, J = 5,6 Hz; 2H); 1,63 (s, 6H).

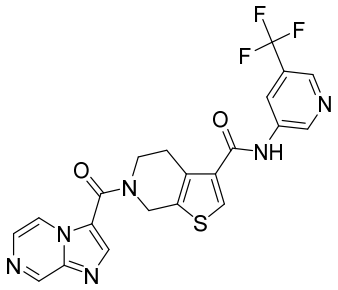
Paso 3; 6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-N-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)isoxazol-3-il]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 126)

A una solución del Intermedio 108 (50 mg; 0,126 mmol), ácido pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxílico (21 mg; 0,126 mmol) y 1-metilimidazol (0,081 mL; 1,01 mmol) en ACN (2 mL) se agregó hexafluorofosfato de cloro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio (53 mg; 0,189 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación, la reacción se desactivó con NH_4Cl acuoso y se filtró para obtener un sólido, se lavó con agua y se secó al vacío, se lavó el sólido con éter, se filtró y secó al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (Fenilo Xbridge 19 × 150 mm, 10 µm 40% a 100% de MeOH/H_2O (10 mM NH_4CO_3), 20 mL/min, rt) para obtener el compuesto del título (14 mg; 0,0282 mmol, 22%).

LCMS (ESI): Método 7 t_R = 4,42 min, m/z [M+H]+ = 505,4

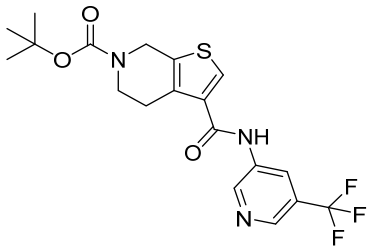
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,40-11,36 (s, 1H); 9,40 (s, 1H); 8,96 (d, J = 3,8 Hz, 1H); 8,59 (s, 1H); 8,41 (s, 1H); 8,14 (d, J = 4,5 Hz; 1H); 7,12 (s, 1H); 5,03-4,98 (s, 2H); 3,98 (t, J = 4,9 Hz, 2H); 3,10 (s, 2H); 1,63 (s, 6H).

Ejemplo 127; preparación del compuesto 6-(imidazo[1,2-a]pirazina-3-carbonil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 127:

Paso 1; 3-[[5-(trifluorometil)-3-piridil]carbamoil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridina-6-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 109)

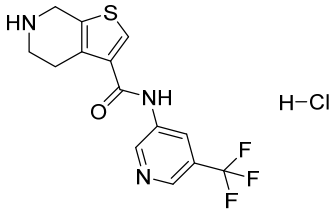


A una solución de ácido 6-*tert*-butoxicarbonil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridina-3-carboxílico (1500 mg; 5,29 mmol), se añadió hexafluorofosfato de cloro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio (3713 mg; 13,2 mmol) y 1-metilimidazol (1,3 mL; 15,9 mmol) en ACN (150 mL) 5-(trifluorometil)piridin-3-amina (858 mg; 5,29 mmol) y a mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró y concentró.

El residuo se purificó mediante FCC (80 g; 0%-100% de EtOAc en c-Hex, 10 CV) para obtener el compuesto del título (1866 mg; 4,37 mmol, 82%).

^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 8,92 (m, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 7,67-7,63 (m, 1H); 4,62-4,57 (m, 2H); 3,69 (t, J = 5,4 Hz; 2H); 3,02 (t, J = 5,4 Hz; 2H); 1,52 (s, 9H).

Paso 2; N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida; clorhidrato (Intermedio 110)



A una solución del Intermedio 109 (2612 mg, 6,11 mmol) en 1,4-dioxano (16,80 mL) se añadió 4 M HCl (38 mL, 0,153 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y a continuación se diluyó en MeOH. El sólido obtenido se filtró y se secó para obtener el compuesto del título como clorhidrato (1819 mg; 5,00 mmol, 82%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 10,85 (s, 1H); 9,38 (s, 2H); 9,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 8,76 (d, J = 1,3 Hz; 1H); 8,66 (t, J = 1,9 Hz, 1H); 8,49 (s, 1H); 4,45 (s, 2H); 3,45-3,41 (m, 2H); 3,17 (t, J = 6,1 Hz, 2H).

Paso 3; 6-(imidazo[1,2-a]pirazina-3-carbonil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 127)

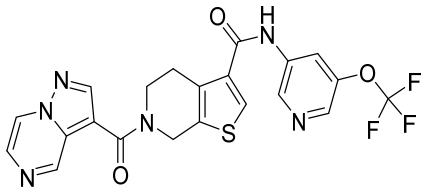
Ácido imidazo[1,2-a]pirazina-3-carboxílico (100 mg; 0,613 mmol; 1,00 eq) en cloruro de tionilo (0,89 mL; 12,3 mmol; 20,0 eq) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en tolueno y se volvió a concentrar para dar el cloruro de acilo intermedio.

Cloruro de imidazo[1,2-a]pirazina-3-carbonilo (111 mg; 0,611 mmol) y el Intermedio 110 (222 mg; 0,611 mmol) se disolvieron en THF (10 mL) seguido de la adición de DIPEA (0,23 mL; 1,34 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (3,7 mg; 0,0306 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas antes de concentrarse a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (Sunfire C18 19 × 150 mm; 10 µm 20% a 80% de ACN/H2O (0,1% de FA), 20 mL/min, rt) para obtener el compuesto del título (3,03 mg; 1,04%).

LCMS (ESI): Método 6 t_R = 3,79 min; m/z [M+H]+ = 473,2.

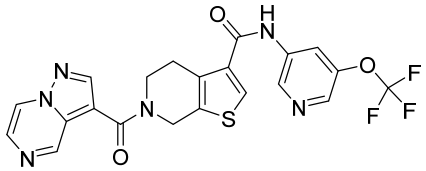
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H); 9,25 (d, J = 1,6 Hz; 1H); 9,15 (d, J = 2,0 Hz; 1H); 8,89 (dd, J = 1,4; 4,8 Hz; 1H); 8,71 (d, J = 0,9 Hz; 1H); 8,61 (t, J = 1,8 Hz; 1H); 8,35 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,10 (d, J = 4,6 Hz, 1H).

Ejemplo 128; preparación del compuesto 6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-N-(5-(trifluorometoxi)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 128:

Paso 1; 6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 128)

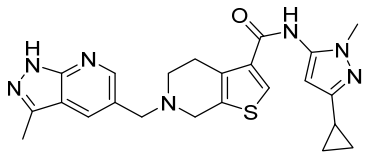


Una mezcla del Intermedio 93 (40 mg; 0,117 mmol) y el Intermedio 86 (30 mg; 0,140 mmol) en THF (2 mL) se enfrió a −30 °C, a continuación se añadió solución de n-butil-litio (1,7 M pentanos; 0,247 mL; 0,420 mmol.) y la reacción se agitó mientras se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con NH_4Cl (solución acuosa saturada), y los orgánicos se extrajeron con DCM. Las fases orgánicas combinadas se filtraron por material sintetizado hidrófobo y se concentraron al vacío. De la purificación mediante el lavado del residuo bruto resultante con DCM se obtuvo el compuesto del título (5.1 mg; 0,010 mmol; 8,9%).

LCMS (ESI): Método 7 t_R = 4,04 min; m/z [M+H]+ = 489,3

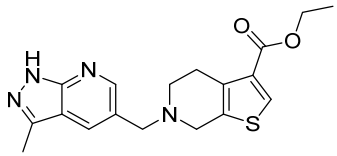
^{1}H NMR (400 MHz; DMSO-d_6) δ 10,66 (s, 1H); 9,41 (d, J = 1,3 Hz; 1H); 8,99-8,94 (m, 2H); 8,60 (s, 1H); 8,45 (d, J = 2,0 Hz; 1H); 8,38 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 8,15 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 5,04 (s, 2H); 3,99 (t, J = 5,6 Hz; 2H); 3,11 (s, 2H).

Ejemplo 146; preparación de N-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-((3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 146

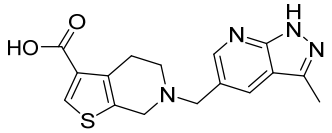
Paso 1: 6-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxilato de etilo (Intermedio 133)



Siguiendo el procedimiento general C, comenzando a partir de 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído (450 mg; 2,79 mmol) y el Intermedio 38 (692 mg; 2,79 mmol) el producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0% a 100% de EtOAc en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (529 mg; 1,48 mmol, 53%).

^{1}H NMR (400 MHz; DMSO-*d6*) δ 13,15 (s, 1H); 8,46 (d, J = 1,7 Hz; 1H); 8,13-8,10 (m, 2H); 4.22 (q, J = 7,1 Hz; 2H); 3,80 (s, 2H); 3,63 (s, 2H); 2,89-2,85 (m, 2H); 2,78-2,74 (m, 2H); 2,49 (s, 3H); 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso 2: ácido 6-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxílico (Intermedio 134)



A una suspensión del Intermedio 133 (529 mg; 1,48 mmol) en MeOH (12 mL), se añadió 5M $NaOH_{(acuosa)}$ (0,89 mL; 4,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 2,5 h, a continuación a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se acidificó con un pH de 5 a 6 mediante la adición gota a gota de 1 M $HCl_{(acuosa)}$ y se concentró al vacío. El residuo se suspendió

en agua, se filtró y el sólido se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (416 mg, 85%).

^{1}H NMR (400 MHz; DMSO-*d6*) δ 13,15 (brs, 1H); 12,52 (brs; 1H); 8,46 (d, J = 1,7 Hz; 1H); 8,12 (d, J = 1,5 Hz; 1H); 8,07 (s, 1H); 3,81 (s, 2H); 3,62 (s, 2H); 2,89-2,85 (m, 2H); 2,79-2,74 (m, 2H); 2,49 (s, 3H).

Paso 3: *N*-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-((3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 146)

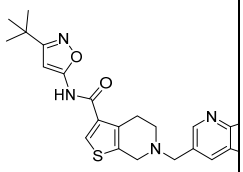
Preparado a partir de 5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-amina (14 mg; 0,100 mmol) y del Intermedio 134 (22 mg; 0,0670 mmol) según el procedimiento general I, pero sin la adición de DMAP ni de DIPEA. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Sunfire C18 19 × 150 mm, 10 µm 20% a 80% de acetonitrilo/agua (10 mM NH_4HCO_3), 20 mL/min) seguido de la liofilización para proporcionar el compuesto del título (9,5 mg; 32%).

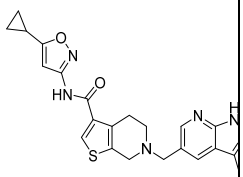
LC-MS (ESI) método 7: t_R = 2,58 min; m/z [M+H]+ = 448,3.

^{1}H NMR (400 MHz; DMSO) δ 13,17 (s, 1H); 9,98 (s, 1H); 8,48 (d, J = 2,0 Hz; 1H); 8,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 8,09 (s, 1H); 5,91 (s, 1H); 3,83 (s, 2H); 3,65 (s, 2H); 3,58 (s, 3H); 2,85 (d, J=5,1 Hz, 2H); 2,79-2,68 (m, 2H); 2,52 (s, 3H); 1,84-1,77 (m, 1H); 0,85-0,80 (m, 2H); 0,64-0,59 (m, 2H).

Los compuestos informados en la tabla siguiente se prepararon por medio del acoplamiento de amido conforme se describe para el Ejemplo 146, pasos 1 a 3, al aplicarse la amina correspondiente disponible comercialmente en el paso 3.

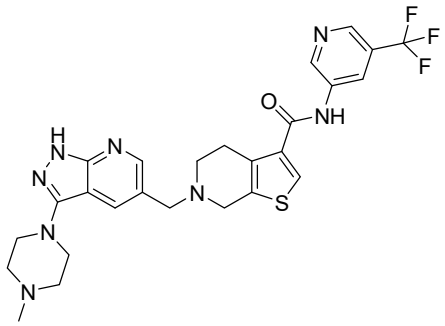
Ejemplo N.º	**Estructura**	**Cantidad del Intermedio 134**	**Cantidad del producto (rendimiento)**	**Método de purificación**	**Datos**

147		30 mg	12 mg (27%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz; DMSO) δ 13,17 (s, 1H); 11,69 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 6,36 (s, 1H); 3,83 (s, 2H); 3,65 (s, 2H); 2,90 (t, J = 5,5 Hz; 2H); 2,80-2,75 (m, 2H); 2,52 (s, 3H); 1,29-1,28 (m, 9H). Método 7 de LC-MS (ESI): t_R = 3,08 minutos; m/z [M+H]+ = 451,4

148		30 mg	8 mg (19%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz; DMSO) δ 13,17 (s, 1H); 11,05 (s, 1H); 8,48 (d, J = 1,9 Hz; 1H); 8,25 (s, 1H); 8,13 (d, J = 1,9 Hz; 1H); 6,66-6,66 (m, 1H); 3,83-3,81 (m, 2H); 3,66-3,63 (m, 2H); 2,90-2,85 (m, 2H); 2,79-2,73 (m, 2H); 2,52 (s, 3H); 2,18-2,10 (m, 1H); 1,10-1,04 (m, 2H); 0,94-0,89 (m, 2H). Método 7 de LC-MS

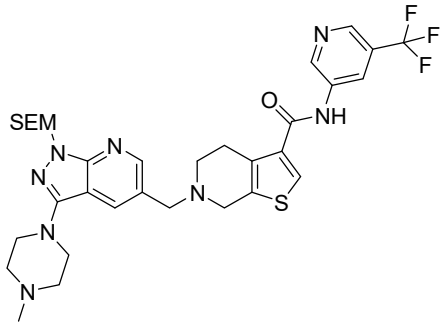
					(ESI): t_R = 2,75 minutos; m/z [M+H]+ = 435,5

Ejemplo 149; preparación de 6-((3-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 149:

Paso 1; 6-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(2-trimetilsililetoximetil) pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Intermedio 135)



Preparado a partir del Intermedio 126 (35 mg; 0,09 mmol) y el Intermedio 90 (30 mg; 0,09 mmol) según el procedimiento general K. El residuo se purifica mediante FCC (0% a 50% [75:15:10 EtOAc:EtOH:7M NH_3/MeOH] en ciclohexilo) para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS (ESI) método 16 t_R = 1,86 min; m/z $[M-H]^-$ = 685

Paso 2; 6-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-N-[5-(trifluorometil)-3-piridyl]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 149)

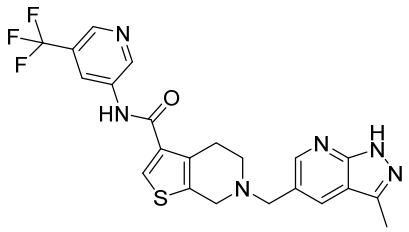
A una mezcla del Intermedio 135 (59 g; 0,0859 mmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (0,020 mL; 0,258 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a rt. Otra porción de TFA (0,020 mL; 0,258 mmol; 3,00 eq) se añadió y la mezcla se agitó durante 2 h más. A continuación, la mezcla se diluyó con agua, se basificó con Na_2CO_3 saturado y se extrajo con EtOAc 2x. Las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. Purificación mediante HPLC preparativa: (Fenilo Xbridge 19 × 150 mm; 10 µm 40% a 100% de MeOH/H_2O (10 mM NH_4CO_3), 20 mL/min) proporcionó el compuesto del título (3 mg; 6%).

Método 7 LC-MS (ESI): t_R = 2,36 min; m/z $[M^+H]^+$ = 557,4.

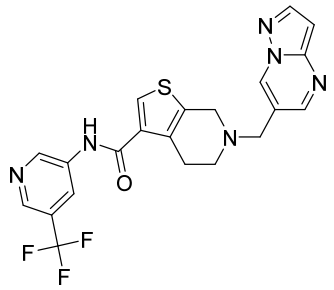
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,53 (s, 1H); 10,59 (s, 1H); 9,12 (d, J = 2,1 Hz; 1H); 8,68 (s, 1H); 8,59 (t, J = 2,1 Hz; 1H); 8,42 (d, J = 1,9 Hz; 1H); 8,20 (d, J = 1,8 Hz; 1H); 8,16 (s, 1H); 3,80 (s, 2H); 3,65 (s, 2H); 2,90 (t, J = 5,5 Hz; 2H); 2,77 (t, J = 5,6 Hz, 2H); 2,25 (s, 3H).

Los compuestos informados en la siguiente tabla se prepararon por medio de aminación reductiva conforme se describe para el Ejemplo 149, paso 1, al aplicarse el aldehído correspondiente, disponible comercialmente o sintetizado previamente.

Ejemplo N.º	**Estructura**	**Cantidad de reactivos**	**Cantidad del producto (re**	**Método de purificación**	**Datos**

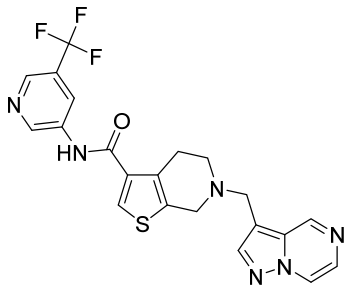
			ndimiento)		
150		Aldehído (20 mg; 0,124 mmol): Intermedio 90 (43 mg; 1,05 eq)	32 mg (55 %)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 13,18 (s, 1H); 10,59 (s, 1H); 9,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 8,69 (d, J = 1,0 Hz; 1H); 8,61–8,58 (m, 1H); 8,49 (d, J = 1,9 Hz; 1H); 8,17 (s, 1H); 8,14 (d, J = 1,9 Hz; 1H); 3,84 (s, 2H); 3,67 (s, 2H); 2,94–2,88 (m,

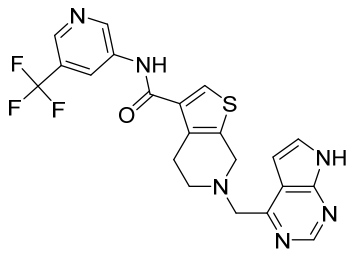
					2H); 2,81–2,76 (m, 2H). LCMS (ESI): Método 7 t_R = 2,89 min; m/z [M+H]+ = 473,4
151		Aldehído (18 mg; 0,122 mmol): Intermedio 90 (42 mg; 1,05 eq)	34 mg (60 %)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz; DMSO-*d6*) δ 13,62 (s, 1H); 10,59 (s, 1H); 9,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,69 (d, J = 1,0 Hz; 1H); 8,61–8,58 (m, 1H); 8,54 (d, J = 2,0 Hz; 1H); 8,19 (d, J = 2,0 Hz;

					1H); 8,17 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 3,85 (s, 2H); 3,67 (s, 2H); 2,93-2,88 (m, 2H); 2,81-2,76 (m, 2H) LCMS (ESI): Método 6 t_R = 4,01 min; m/z [M+H]+ = 459,4
152		Aldehído (18 mg; 0,122 mmol): Intermedio 90 (42 mg; 1,05 eq)	38 mg (66 %)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,61 (s, 1H), 9,13 (d, J=2,3 Hz, 1H), 9,08 (dd, J=0,7, 1,9 Hz, 1H), 8,70 –

					8,68 (m, 1H), 8,61 – 8,58 (m, 2H), 8,22 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,73 (dd, J=0,9, 2,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,95 – 2,91 (m, 2H), 2,85 – 2,79 (m, 2H) LCMS (ESI): Método 7 t_R = 2,94 min; m/z [M+H]+ = 459,4

153		Aldehído (18 mg; 0,122 mmol): Intermedio 90 (42 mg; 1,05 eq)	34 mg (59 %)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,59 (s, 1H), 9,12 (d, J=2,3 Hz, 1H), 9,08 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,70 – 8,68 (m, 1H), 8,59 – 8,57 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,93 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,90 – 2,86 (m, 2H), 2,82 – 2,76 (m, 2H) LCMS (ESI):

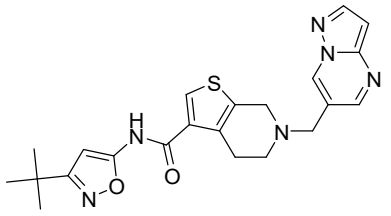
					Método 6 t_R = 3,91 min; m/z [M+H]+ = 459,5
154		Procedimiento general K ($NaBH_3CN$ como agente reductor) Intermedio 124 (30 mg, 0,2 mmol): Intermedio 90 (66 mg; 1,0 eq)	8 mg (8%)	HPLC preparativa	^1H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) δ 10,59 (s, 1H), 9,30 (d, J=1,4 Hz, 1H), 9,13 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,76 (dd, J=1,5, 4,7 Hz, 1H), 8,69 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,59 (t, J=1,9 Hz, 1H), 8,16 (d, J=1,8 Hz,

					2H), 7,90 (d, J=4,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,90 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,79 (t, J=5,7 Hz, 2H). LCMS (ESI): Método 7 t_R = 2,86 min; m/z [M+H]+ = 459,5
155		Aldehído (30 mg, 0,204 mmol: Intermedio 90 (67	24 mg (26 %)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12,09 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 9,13 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,70 –

		mg; 1,0 eq)			8,68 (m, 2H), 8,59 (t, J=2,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,51 (dd, J=2,4, 3,4 Hz, 1H), 6,80 (dd, J=1,7, 3,3 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,92 (t, J=5,5 Hz, 2H), 2,85 (t, J=5,6 Hz, 2H). Método 7 de LC-MS (ESI): t_R = 2,95 minutos; m/z

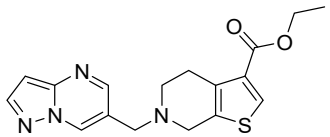
					$[M^+H]^+$= 495,2

Ejemplo 156; Preparación del compuesto N-(3-(*tert*-butil)isoxazol-5-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 156:

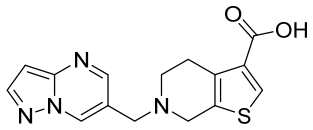
Paso 1; 6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de etilo (intermedio 136)



Preparado a partir de pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carbaldehído (82 mg, 0,555 mmol) e Intermedio 38 (125 mg, 0,505 mmol) según el procedimiento general Purificación L. por FCC (0 a 100% DCM/2M metanólico amoníaco en DCM 20:1) dio el producto deseado (123 mg, 71%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 – 8,65 (m, 1H), 8,55 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,71 (dd, J=0,9, 2,3 Hz, 1H), 4,30 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,78 – 3,73 (m, 4H), 3,06 – 3,01 (m, 2H), 2,88 (t, J=5,8 Hz, 2H), 1,35 (t, J=7,0 Hz, 3H).

Paso 2; Ácido 6-(pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno [2,3-c]piridin-3-carboxílico (intermedio 137)



Siguiendo el procedimiento del Intermedio 94, a partir del Intermedio 136 (120 mg, 0,350 mmol) se obtuvo el producto deseado (102 mg, 93%)

LCMS (ESI) Método 15: t_R = 0,71 min; m/z [M+H]+ = 315,2

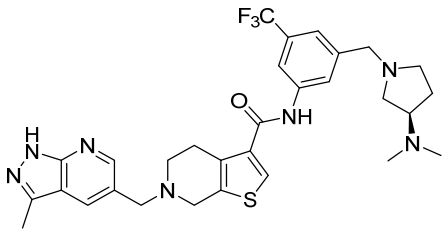
Paso 3; N-(3-*tert*-butil)isoxazol-5-il) 6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)metil)–4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 156)

Preparado a partir del Intermedio 137 (30 mg, 0,095 mmol) y 3-*tert*-butilisoxazol-5-amina (20 mg, 0,143 mmol) según el procedimiento general Purificación I. por HPLC preparatoria (Sunfire C18 19x150 mm, 10 um 20 a 80% ACN/H_2O (NH_4CO_3 10 mM), 20 mL/min) dio el compuesto base (4 mg, 10%)

LCMS (ESI): Método 7 t_R = 3,15 min, m/z $[M+H]^+$= 437,2

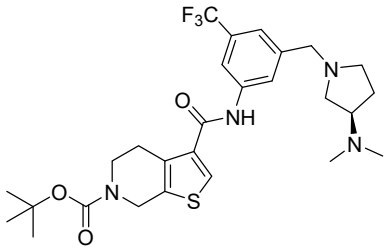
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11,71 (s, 1H), 9,08 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,59 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,22 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=0,8, 2,3 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,92 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,81 (t, J=5,8 Hz, 2H), 1,28 (s, 9H).

Ejemplo 157; Preparación del compuesto (R)-N-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-((3-metil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



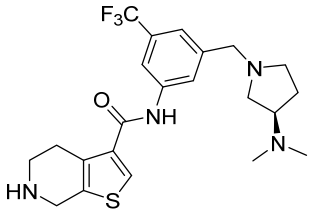
Ejemplo 157:

Paso 1; (*R*)-3-((3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)carbamoyl)-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridina-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 138)



Preparado a partir de ácido 6-(*tert*-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxílico (350 mg, 1,24 mmol) e Intermedio 14 (355 mg, 1,24 mmol) siguiendo la preparación del Ejemplo 47, paso 1. La purificación por FCC (NH_3 2 M al 0 a 10%/MeOH en DCM) dio el compuesto base (580 mg, 84%). ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8,29-8,22 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,70-3,55 (m, 5H), 3,05-2,96 (m, 4H), 2,82 (s, 6H), 2,57 (dd, J=6,4, 11,5 Hz, 1H), 2,46-2,23 (m, 2H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,48 (s, 9H)

Paso 2; (*R*)-N-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c] piridina-3-carboxamida (intermedio 139)



A una solución del Intermedio 138 (576 mg, 1,04 mmol) en DCM anhidro (10,4 mL), agitada sobre un baño de hielo/agua en atmósfera de argón, se añadió gota a gota TFA (1,6 mL, 20,8 mmol) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH, se aplicó a un cartucho Isolute SCX-II de 20 g preacondicionado con MeOH, se lavó con MeOH y luego se liberó con NH_3 2M/MeOH. El eluyente de NH_3 2M/MeOH se concentró al vacío para dar el compuesto base (356 mg, 75%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00-7,92 (m, 2H), 7,69 (d, J=5,3 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,71 (d, J=13,5 Hz, 1H), 3,59 (d, J=13,3 Hz, 1H), 3,17-3,11 (m, 2H), 2,99-2,92 (m, 2H), 2,87-2,54 (m, 5H), 2,45 (dd, J=6,3, 8,5 Hz, 1H), 2,24 (s, 6H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 1H)

Paso 3; (*R*)-N-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-((3-metil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 157)

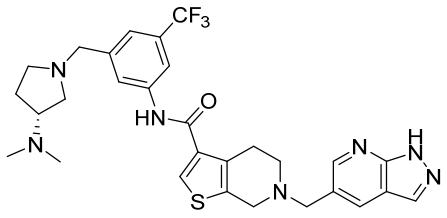
Preparado a partir del Intermedio 139 (59 mg, 0,130 mmol) y 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído (20 mg, 0,124 mmol) según el procedimiento general Purificación J. por HPLC preparativa (Xbridge Fenilo 19x150 mm, 10 µm 40 a 100%, metanol/agua (NH_4HCO_3 10 mm), 20 mL/min, RT) dio el compuesto base (34 mg, 45%).

LCMS (ESI): Método 7 t_R = 2,18 min; m/z [M+H]+ = 598,4

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,17 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,49 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,15-8,10 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,70 (d, J=13,6 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,57 (d, J=13,7 Hz, 1H), 2,93-2,87 (m, 2H), 2,81-2,65 (m, 4H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,31 (dd, J=5,7, 7,8 Hz, 1H), 2,09 (s, 6H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 1H).

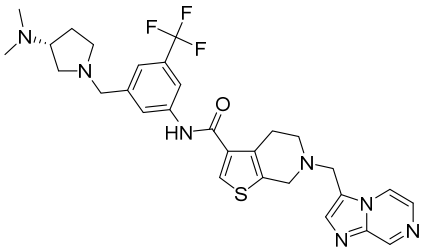
Los compuestos informados en la siguiente tabla se prepararon por medio de aminación reductora como se describe en el Ejemplo 157, paso 1 a 3, aplicando el aldehído correspondiente, disponible comercialmente o sintetizado anteriormente en el paso 3.

Ejemplo N.º	**Estructura**	**Cantidad de reactivos**	**Cantidad del producto (rendimiento)**	**Método de purificación**	**Datos**

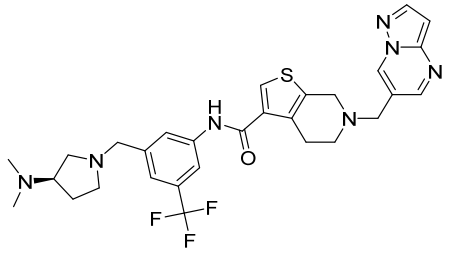
158		Aldehído (18 mg, 0,122 mmol): Intermedio 139: 58 mg (1,05 eq)	37 mg (51 %)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,62 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,53 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,19 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,14-8,10 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,70 (d, J=13,6 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,57 (d, J=13,7 Hz, 1H), 2,93-2,89 (m, 2H), 2,81-2,66 (m, 4H), 2,64-2,57

					(m, 1H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,31 (dd, J=5,7, 7,8 Hz, 1H), 2,09 (s, 6H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 1H). LCMS (ESI): Método 7 t_R = 2,09 min; m/z [M+H]+ = 584,3
159		Aldehído (19 mg; 0,123 mmol): Intermed	33 mg (45 %)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,61 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,21 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,12-8,10 (m,

		io 139: 59 mg (1,05 eq)			2H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,47 (dd, J=2,6, 3,2 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,44 (dd, J=1,8, 3,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,70 (d, J=13,6 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,57 (d, J=13,6 Hz, 1H), 2,92-2,86 (m, 2H), 2,79-2,66 (m, 4H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,50-2,43 (m, 1H), 2,31 (dd, J=5,6, 7,7 Hz, 1H),

					2,09 (s, 6H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 1H) LCMS (ESI): Método 7 t_R = 2,25 min; m/z $[M+H]^+$ = 583,3
160		Aldehído (18 mg, 0,122 mmol): Intermedio 139: 58 mg (1,0	38mg (53 %)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,31 (s, 1H), 9,08 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,58 (dd, J=1,6, 4,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,94-7,92 (m,

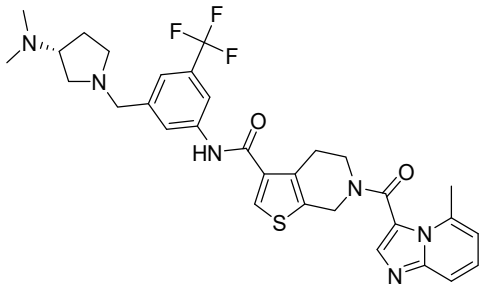
		5 eq)			2H), 7,83 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,73-3,67 (m, 3H), 3,56 (d, J=13,7 Hz, 1H), 2,89-2,85 (m, 2H), 2,82-2,77 (m, 2H), 2,75-2,66 (m, 2H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,31 (dd, J=5,7, 7,8 Hz, 1H), 2,09 (s, 6H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,67-1,58 (m, 1H).

					LCMS (ESI): Método 7 t_R = 2,16 min; m/z $[M+H]^+$ = 584,4
161		Aldehído (18 mg, 0,122 mmol): Intermedio 139: 58 mg (1,05 eq)	34mg (47 %)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,33 (s, 1H), 9,08 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,60 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,73 (dd, J=0,9, 2,4

					Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,74-3,68 (m, 3H), 3,57 (d, J=13,6 Hz, 1H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,75-2,66 (m, 2H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,31 (dd, J=5,6, 7,7 Hz, 1H), 2,09 (s, 6H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H) LCMS (ESI): Método 7

					t_R = 2,19 min; m/z $[M+H]^+$ = 584,4

Ejemplo 162; Preparación de (*R*)-N-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(5-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 162:

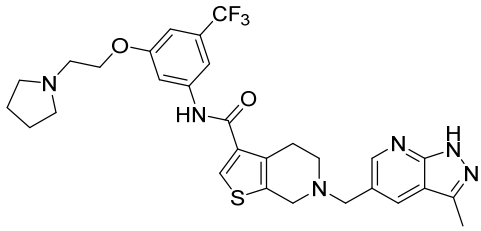
Paso 1; (*R*)-N-(3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(5-metilimidazo[1,2-a]piridina-3 -carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 162)

Preparado a partir del Intermedio 139 (40 mg, 0,0884 mmol) y 5-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio (16 mg, 0,0884 mmol) según el procedimiento general Purificación H. por HPLC preparativa de fase inversa (Xbridge Fenilo 19x150 mm, 10 µm, 40 a 100%, MeOH/agua (NH_4HCO_3 10 mm), 20 mL/min, RT) dio el compuesto base (22 mg, 39%). LC-MS (ESI) método 7: t_R = 2,55 min; m/z $[M+H]^+$ = 611,3.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,40 (s, 1H), 8.–7-8,21 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7.–6-7,93 (m, 2H), 7.–4-7,60 (m, 1H), 7,39 (dd, J=6,9, 8,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,71 (d, J=13,6 Hz, 1H), 3,58 (d, J=13,6

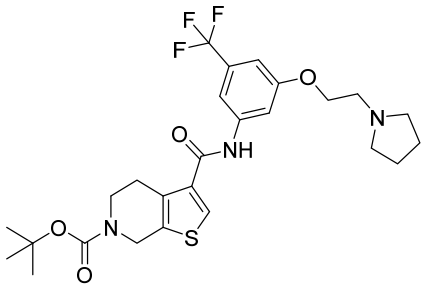
Hz, 1H), 3,04 (s, 2H), 2.–4-2,69 (m, 2H), 2.–5-2,58 (m, 1H), 2.–9-2,43 (m, 1H), 2,32 (dd, J=5,6, 7,5 Hz, 1H), 2,09 (s, 6H), 1.–0-1,83 (m, 1H), 1.–8-1,59 (m, 1H).

Ejemplo 163; Preparación del compuesto 6-[(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil]-N-[3-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-5-(trifluorometil) fenil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 163:

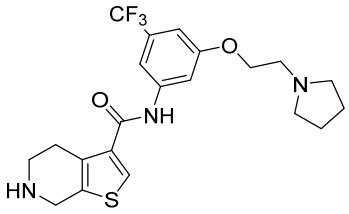
Paso 1; 3-[[3-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 140)



Preparado a partir de ácido 6-*tert*-butoxicarbonil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (190 mg, 0,671 mmol) e Intermedio 18 (193 mg, 0,704 mmol) según procedimiento general M. El residuo se purificó mediante FCC (0 a 100% de EtOAc en ciclohexano seguido de 0 a 20% de NH_3 7N en EtOAc). El residuo se disolvió en MeOH y se cargó en un cartucho SCX, que se lavó con MeOH. El compuesto se liberó usando 7N NH_3 en MeOH. La solución se concentró en presión reducida.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,16 (dd, J=5,8, 5,8 Hz, 2H), 3,71-3,64 (m, 2H), 3,02-2,96 (m, 2H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,80 (s, 9H), 2,66-2,61 (m, 4H), 1,84-1,78 (m, 4H)

Paso 2; N-[3-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-5-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 141)



Siguiendo el procedimiento del Intermedio 139, a partir del Intermedio 140 (60 mg, 0,111 mmol) se obtuvo el producto deseado (44 mg, 90% de rendimiento).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,16 (t, J=5,8 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,13 (t, J=5,9 Hz, 2H), 2,94-2,90 (m, 4H), 2,66-2,61 (m, 4H), 1,84-1,80 (m, 4H)

Paso 3; 6-[(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil]-N-[3-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-5-(trifluorometil)fenil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 163)

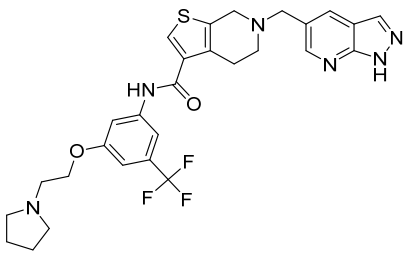
Preparado a partir del Intermedio 141 (40 mg, 0,0910 mmol) y 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído (15 mg, 0,0910 mmol) según el procedimiento general Purificación J. por HPLC preparativa de fase inversa (Xbridge Fenilo 19x150 mm, 10 um 40 a 100% MeOH/H_2O ($_{10}$mM NH_4CO_3), 20 mL/min, RT) dio el compuesto base (15 mg, 28%).

LCMS (ESI): Método 7 t_R = 2,64 min, m/z $[M+H]^+$ = 585,2

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,17 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,49 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,14 (t, J=5,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,91 – 2,87 (2H, m), 2,84-2,77 (4H, m) 1,72-1,68 (m, 4H).

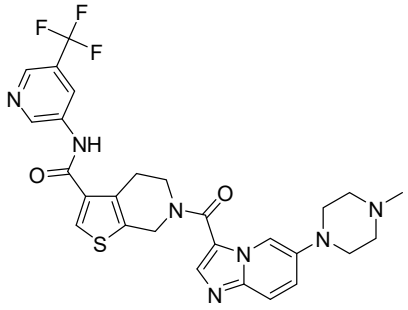
El compuesto informado en la siguiente tabla se preparó por medio de aminación reductora como se describe en el ejemplo 163, paso 1 a 3, aplicando el aldehído correspondiente, disponible comercialmente o sintetizado anteriormente en el paso 3.

Eje	**Estructura**	**Cantida**	**Cantidad del**	**Método de**	**Datos**

mplo N.º		**d de reactivos**	**producto (rendimiento)**	**purificación**	
164		Aldehído, intermedio 18 (16 mg, 0,108 mmol): Intermedio 14145 mg (1,0 eq)	21mg (34%)	HPLC preparativa	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,30 (br s, 1H), 8,52 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,17 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (t, J=2,2 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,90-2,75 (m, 6H), 1,72-

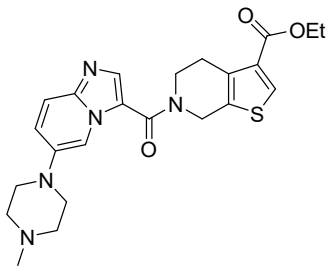
					1,67 (m, 4H). LCMS (ESI): Método 7 t_R = 2,65 min, m/z $[M+H]^+$ = 571,2

Ejemplo 165; Preparación de 6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 165:

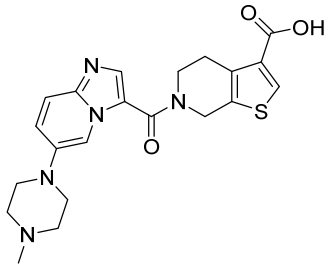
Paso 1; 6-[6-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carbonil]-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piridina-3-etilo carboxilato (intermedio 142)



Preparado a partir del intermedio 38 (405 mg, 1,6 mmol) y el intermedio 113 (851 mg, 1,6 mmol) según el procedimiento general M. El residuo se purificó mediante FCC (0 a 100% de EtOAc en ciclohexano seguido de 0 a 100% de MeOH en EtOAc) para dar el producto deseado (330 mg, 45%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,32 (q, J=7,1 Hz, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,24-3,14 (m, 6H), 2,61 (t, J=4,7 Hz, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,38 (t, J=7,1 Hz, 3H)..

Paso 2; ácido 6-[6-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carbonil]-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piridin-3-carboxílico (Intermedio 143)



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 140, paso 2, partiendo del Intermedio 142 (330 mg, 0,728 mmol), el producto en bruto obtenido se lavó con MeOH, las fases orgánicas combinadas se evaporaron para dar el compuesto base (310 mg, 100%).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-*d4*)δ 8,46 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=2,3, 9,6 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,07 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,19 (t, 5,4 Hz, 2H), 3,07 (t, J=4,7 Hz, 4H), 2,68 (s, 3H).

Paso 3; 6-[6-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carbonil]-*N*-[5-(trifluorometil)-3-piridil]-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 165)

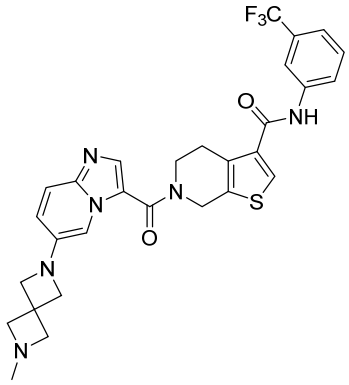
Preparado a partir de 5-(trifluorometil)piridin-3-amina (19 mg, 0,118 mmol) e Intermedio 143 (pureza supuesta del 50%, 100 mg, 0,118 mmol) según el procedimiento general N. El residuo, purificado por HPLC preparativa (Xbridge Fenilo 19 x 150 mm, 10 um de MeOH al 40 a 100%/H_2O (NH_4CO_3 10 mm), 20 mL/min, RT), dio el compuesto base (13 mg, 19% de rendimiento).

Método 7 LC-MS (ESI): t_R = 2,70 min; m/z $[M^+H]^+$ = 570,4.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,66 (s, 1H), 9,15 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,61 (t, J=2,1 Hz, 1H), 8,41 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,61 (d,

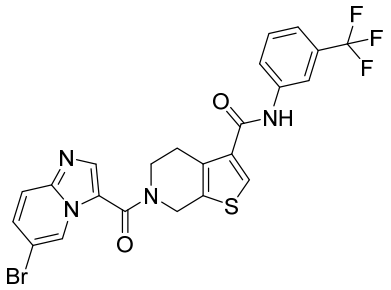
J=9,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J=2,3, 9,8 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,99 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,08 (m, 6H), 2,51 (m, 4H-bajo pico de DMSO), 2,24 (s, 3H).

Ejemplo 166; Preparación de 6-(6-(6-metil-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(trifluorometil)fenilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 166:

Paso 1; 6-[(2-aminopirimidin-5-il)metil]-N-(5-isobutil-2-metil-pirazol-3-il)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridina -3-carboxamida (intermedio 144)



Preparado a partir de ácido 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (406 mg, 1,68 mmol) e Intermedio 64 (550 mg, 0,40 mmol) según el procedimiento general H. La reacción se diluyó con NH_4Cl acuoso y se filtró. para producir un sólido que se secó al vacío. El sólido se lavó con MeOH para producir el compuesto base (533 mg, 57%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,46 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,27 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,49 (d, J=7,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,06-3,99 (m, 2H), 3,16-3,10 (m, 2H)

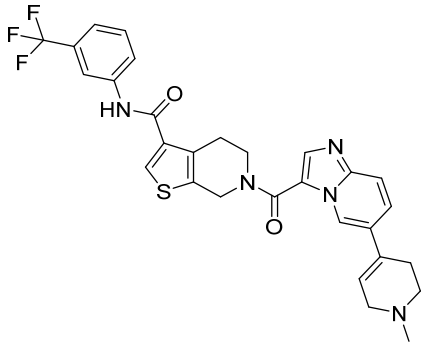
Paso 2; 6-(6-(6-metil-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 166)

El intermedio 144 (35 mg, 0,0637 mmol) y el catalizador Pd-PEPPSI(TM)-IPent (5,1 mg, 6,37 µmol) se cargaron en un vial de microondas lavado con nitrógeno. Se añadió THF (2,0 mL) y la solución se desgasificó mientras se añadían *tert*-butóxido de sodio 2 M (0,37 mL, 0,733 mmol) y diclorihidrato de 2-metil-2,6-diazaespiro[3,3]heptano (117 mg, 0,63 mmol). Después, la reacción se calentó en el microondas a 120 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Luna Fenil-hexilo 21,2x150 mm, 10 um, 20 a 80% MeOH/H_2O (0,1% FA), 20 mL/min). El material aislado se disolvió en EtOAc y se lavó con solución sat. ac. El $NaHCO_3$ y los extractos orgánicos se concentraron y se secaron por congelación para dar el compuesto base (2,3 mg, 6%).

Método 7 LC-MS (ESI): t_R = 3,12 min; m/z $[M^+H]^+$ = 581,2.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,42 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,07 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,01-7,98 (m, 2H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,46 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=2,3, 9,5 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,98 (dd, J=5,5, 5,5 Hz, 2H), 3,89 (s, 4H), 3,28 (s, 4H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,20 (s, 3H).

Ejemplo 167; Preparación de 6-(6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(trifluorometil)fenilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 167:

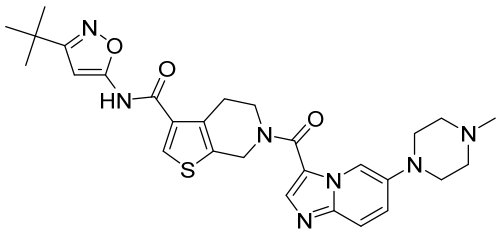
Paso 1; 6-[6-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 167)

A una solución del Intermedio 144 (150 mg, 0,273 mmol) en DMF (1,5 mL) y agua (0,5 mL) se añadió éster de pinacol del ácido 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-borónico (79 mg , 0,355 mmol), K_2CO_3 (45 mg, 0,328 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (3,4 mg, 4,10 µmol). La reacción se calentó a 100 °C bajo un flujo de nitrógeno durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla seguido de extracción con DCM. La fase orgánica se separó, se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC (0 a 20% de MeOH en DCM) para producir el compuesto base (75 mg, 49%).

Método 7 LC-MS (ESI): t_R = 3,29 min; m/z $[M^+H]^+$ = 566,3.

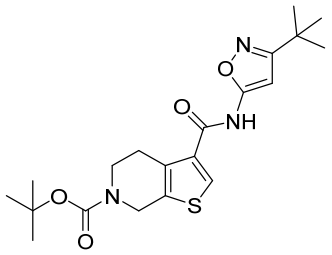
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,42 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,72-7,70 (m, 2H), 7,60 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,34 (t, J=3,6 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,00 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,10-3,04 (m, 4H), 2,60 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 168; N-(3-(*tert*-butil)isoxazol-5-il)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 168:

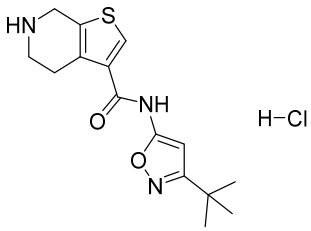
Paso 1; 3-[(5-*tert*-butilisoxazol-3-il)carbamoil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 145)



Siguiendo el procedimiento del Intermedio 95, partiendo del ácido 6-*tert*-butoxicarbonil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (142 mg, 0,500 mmol) y 3-Amino-5-*tert*-butilisoxazol (70 mg, 0,500 mmol), se obtuvo el compuesto base (164 mg, 0,404 mmol, 81%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 10,84 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,67-4,62 (m, 2H), 3,68 (t, J=4,9 Hz, 2H), 3,03 (t, J=5,8 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,37 (s, 9H).

Paso 2; Clorhidrato de N-(3-*tert*-butilisoxazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 146)



Siguiendo el procedimiento del Intermedio 86, a partir del Intermedio 145 (100 mg, 0,247 mmol) se obtuvo el compuesto base (56 mg, 0,162 mmol, 66%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d 11,93 (s, 1H), 9,65-9,60 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,47-4,38 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,20-3,12 (m, 2H), 1,33 (s, 9H).

Paso 3: N-(3-(*tert*-butil)isoxazol-5-il)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida

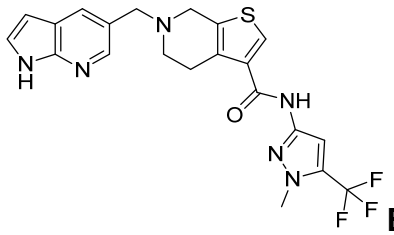
Ejemplo 168

Preparado a partir del Intermedio 113 (107 mg, 0,161 mmol) y el Intermedio 146 (55 mg, 0,161 mmol) según el procedimiento del Ejemplo 122, paso 3. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Sunfire C18 19x150 mm, 10 um 5 a 60% ACN/H_2O (0,1% FA), 20 mL/min, RT) y en cartucho SCX eluido con NH_3 1N en metanol para obtener el compuesto base (9 mg , 10%).

Método 7 LC-MS (ESI): t_R = 2,88 min; m/z $[M^+H]^+$ = 548,5.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d 11,78 (s, 1H), 8,41 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,62 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J=2,3, 9,8 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,98 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,09-3,08 (m, 6H), 2,57-2,55 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 169; Preparación de 6-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-N-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 169:

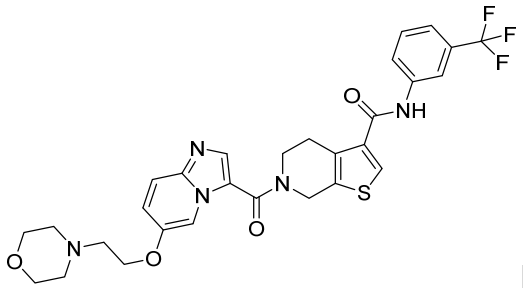
Paso 1: 6-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-N-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 169)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, paso 3, partiendo de 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-amina (145 mg, 0,879 mmol) e Intermedio 54 (100 mg, 0,293 mmol) el producto deseado se obtuvo (44 mg, 0,095 mmol, 11%).

Método 1 LC-MS (ESI): t_R = 0,88 min; m/z $[M^+H]^+$ = 461,1.

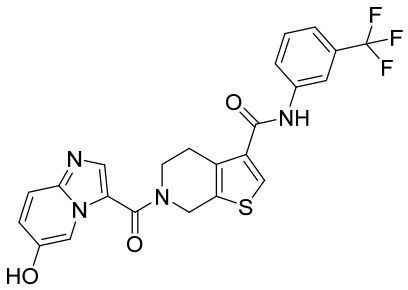
^{1}H NMR (ACN-*d3*, 400 MHz) δ 9,60 (br s, 1H), 8,97 (br s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,36 (br s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,46 (br s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,91 (br t, 2H, J=5,6 Hz), 2,79 (t, 2H, J=5,8 Hz)

Ejemplo 170; Preparación de 6-(6-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro tieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 170:

Paso 1; 6-(6-hidroxiimidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-N-[3-(trifluorometil)fenil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridina-3 -carboxamida (intermedio 147)



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 90 a partir del ácido 6-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (110 mg, 0,617 mmol) y el Intermedio 64 (202 mg, 0,617 mmol) se obtuvo el compuesto base (169 mg, 0,347 milimoles, 56%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,59 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J=4,4 Hz, 2H), 8,00-7,96 (m, 2H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,45 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=2,4, 9,5 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,01-3,96 (m, 2H), 3,09-3,06 (m, 2H).

Paso 2; 6-(6-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3- c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 170)

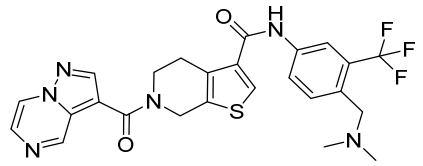
A una solución del Intermedio 147 (109 mg, 0,224 mmol) en DMF (2,0 mL) se añadieron K_2CO_3 (77 mg, 0,560 mmol) y clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (46 mg, 0,246 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y se lavó con agua, agua:salmuera

1:1, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Xbridge Fenilo 19x150 mm, 10 um de MeOH al 40 a 100%/H_2O (NH_4CO_3 10 mm), 20 mL/min) para dar el compuesto base (20 mg, 14%).

Método 7 LC-MS (ESI): t_R = 3,22 min; m/z $[M^+H]^+$ = 600,5.

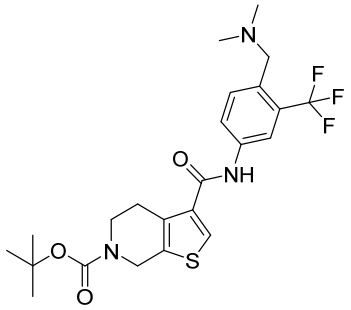
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,42 (s, 1H), 8,63 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=2,4, 9,7 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,12 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,99 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,59 (t, J=4,6 Hz, 3H), 3,08 (s, 2H), 2,74 (t, J=5,6 Hz, 2H).

Ejemplo 171; Preparación de N-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro tieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 171

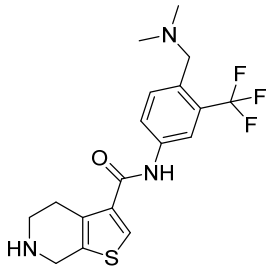
Paso 1; 3-[[4-[(dimetilamino)metil]-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 148)



Preparado a partir de ácido 6-*tert*-butoxicarbonil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (96 mg, 0,339 mmol) e Intermedio 27 (74 mg, 0,339 mmol) según las normas generales procedimiento N. El residuo en bruto se purificó mediante FCC (NH3 2 M al 0 a 6%/MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto base (121 mg, 0,250 mmol, 73%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,33 (s, 1H), 8,15-8,13 (m, 2H), 7,97 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,43 (s, 9H)

Paso 2; N-[4-[(dimetilamino)metil]-3-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (intermedio 149)



Siguiendo el procedimiento del Intermedio 139, a partir del Intermedio 148 (121 mg, 0,250 mmol) se obtuvo el compuesto base (78 mg, 81%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,28 (s, 1H), 8,14 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 (dd, J=1,8, 8,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,77-2,71 (m, 2H), 2,17 (s, 6H)

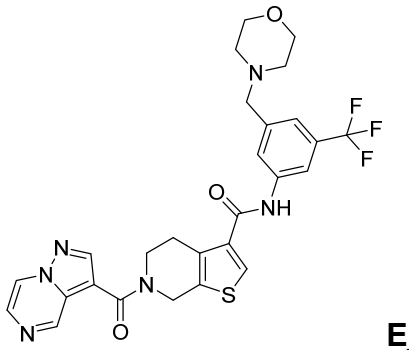
Paso 3; N-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro tieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 171)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 125, paso 3, a partir del ácido pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxílico (12 mg, 0,0756 mmol) y el Intermedio 149 (29 mg, 0,0756 mmol) se obtuvo el compuesto base (11 mg, 27%).

LC-MS (ESI) método 7: t_R = 4,41 min; m/z $[M^+H]^+$= 529,2

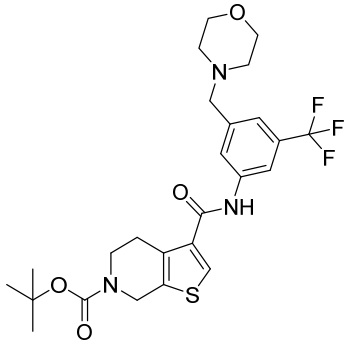
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d 10,38-10,36 (m, 1H), 9,37 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,93 (dd, J=1,4, 4,7 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,20-8,10 (m, 3H), 7,99 (dd, J=1,9, 8,5 Hz, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,95 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,19 (s, 6H).

Ejemplo 172; Preparación de N-(3-(morfolinometil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3 -c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 172:

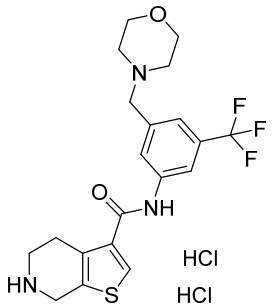
Paso 1; 3-[[3-(morfolinometil)-5-(trifluorometil)fenil] carbamoil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 150)



Siguiendo el procedimiento del Intermedio 89, a partir del ácido 6-*tert*-butoxicarbonil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (327 mg, 1,15 mmol) y el Intermedio 12 (300 mg, 1,15 mmol), se obtuvo el producto deseado (370 mg, 58%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 7,85 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,74-3,64 (m, 6H), 3,53 (s, 2H), 3,00 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,46 (t, J=4,4 Hz, 4H), 1,51 (s, 9H).

Paso 2; Diclorihidrato de N-[3-(morfolinometil)-5-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 151)



Siguiendo el procedimiento del Intermedio 90, a partir del Intermedio 150 (350 mg, 0,666 mmol) se obtuvo el compuesto base (314 mg, 94,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d 11,51 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 9,81-9,73 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 4,52-4,40 (m, 4H), 4,00 (d, J=11,9 Hz, 2H), 3,86 (t, J=11,6 Hz, 2H), 3,45 – 3,37 (m, 2H), 3,31 (d, J=12,1 Hz, 2H), 3,18 (t, J=5,4 Hz, 4H).

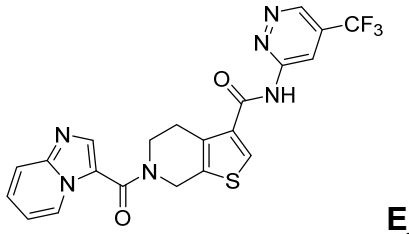
Paso 3; N-[3-(morfolinometil)-5-(trifluorometil)fenil]-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 172)

Preparado a partir de ácido pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxílico (49 mg, 0,301 mmol) e Intermedio 151 (150 mg, 0,301 mmol) siguiendo el procedimiento M. El compuesto base se obtuvo por trituración con Et_2O (90 mg, 49%).

LC-MS (ESI) método 7: t_R = 3,05 min; m/z $[M^+H]^+$= 571,2

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d 10,44 (s, 1H), 9,41 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,97 (dd, J=1,4, 4,7 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (d, J=4,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,04-5,01 (m, 2H), 3,99 (dd, J=5,7, 5,7 Hz, 2H), 3,62 (d, J=20,2 Hz, 6H), 3,11 (s, 2H), 2,46 (s, 4H).

Ejemplo 173; Preparación de 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(5-(trifluorometil)piridazin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 173:

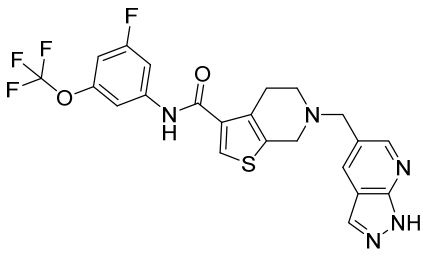
Paso 1; 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(5-(trifluorometil)piridazin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina -3-carboxamida (Ejemplo 173)

A una suspensión agitada de 5-(trifluorometil)piridazin-3-amina (33 mg, 0,202 mmol) en THF (0,5 mL) a -78 °C, bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1 M en THF, 0,32 mL, 0,318 mmol) se añadió gota a gota durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h, luego se añadió gota a gota una suspensión de cloruro de 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carbonilo, obtenida a partir del Intermedio 40 (forma ácida) siguiendo el procedimiento H, (50 mg, 0,145 mmol) en DCM (1,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. La purificación mediante HPLC preparatoria (Luna Fenil-hexilo 21,2x150 mm, 10 µm, 40 a 100% MeOH/agua (0,1% FA) 20 mL/min, RT) proporcionó el compuesto base (6 mg, 8%)

Método 7 de LC-MS (ESI): t_R = 3,37 minutos; m/z $[M^+H]^+$= 473,2

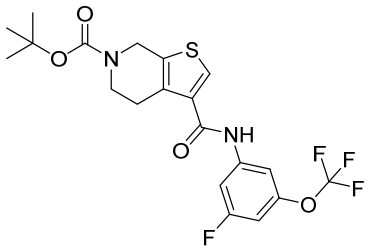
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11,72 (s, 1H), 9,39 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,89 (td, J=1,1, 7,0 Hz, 1H), 8,62 (dd, J=0,8, 2,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,66 (td, J=1,1, 9,0 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J=1,3, 6,8, 9,0 Hz, 1H), 7,03 (dt, J=1,2, 6,9 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,94-3,89 (m, 2H), 3,07-3,02 (m, 2H)

Ejemplo 174; Preparación de 6-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida



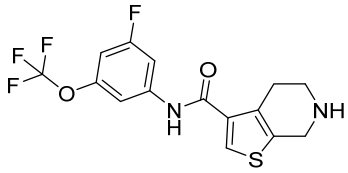
Ejemplo 174:

Paso 1; 3-((3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)carbamoil)-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 152)



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, paso 4, partiendo de 6-(*tert*-butil) 3-etilo 4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-3,6(5H)-dicarboxilato (271 mg, 0,871 mmol) y N-3-fluoro-5-(trifluorometoxi)anilina (600 mg, 2,61 mmol) se obtuvo el compuesto base (153 mg, 0,332 mmol, 38%).

Paso 2; N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Intermedio 153)



Siguiendo el procedimiento del Intermedio 139, a partir del Intermedio 152 (303 mg, 0,658 mmol) se obtuvo el compuesto base (80 mg, 0,222 mmol, 34%).

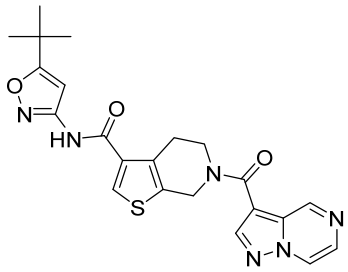
Paso 3; 6-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 174)

Siguiendo el procedimiento K, partiendo de 1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (36 mg, 0,244 mmol) y el Intermedio 153 (80 mg, 0,222 mmol) se obtuvo el compuesto base (15 mg, 0,031 mmol, 14%).

Método 7 de LC-MS (ESI): t_R = 5,16 minutos; m/z (M+1) = 492,3

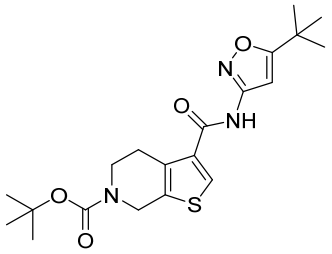
^{1}H NMR (ACN-d3, 400 MHz) δ 11,47 (bs, 1H), 8,79 (br s, 1H), 8,54 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8,12 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,5-7,6 (m, 2H), 6,84 (br d, 1H, J=8,6 Hz), 3,84 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,93 (br t, 2H, J=5,8 Hz), 2,81 (t, 2H, J=5,8 Hz)

Ejemplo 175; Preparación de N-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)-6-(pirazolo [1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3 -c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 175:

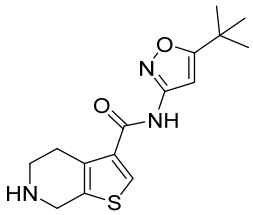
Paso 1; 3-((5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)carbamoil)-4,7-dihidro tieno[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 154)



Siguiendo el procedimiento del Intermedio 95 a partir del ácido 6-*tert*-butoxicarbonil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (142 mg, 0,500 mmol) y 3-Amino-5 -*tert*-butilisoxazol (70 mg, 0,500 mmol) se obtuvo el compuesto base (164 mg, 0,404 mmol, 81%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 10,84 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,67-4,62 (m, 2H), 3,68 (t, J=4,9 Hz, 2H), 3,03 (t, J=5,8 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,37 (s, 9H).

Paso 2; Clorhidrato de N-(5-*tert*-butilisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 155)



Siguiendo el procedimiento del Intermedio 86 a partir del Intermedio 154 (164 mg, 0,404 mmol, 1,00 eq) se obtuvo el producto base.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d 11,32 (s, 1H), 9,65-9,56 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,39 (m, 2H-bajo pico de agua) 3,15 (t, J=5,8 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H).

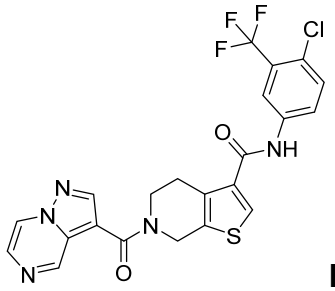
Paso 3; N-(5-(*tert*-butil)isoxazol-3-il)-6-(pirazolo [1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 175)

Preparado a partir del Intermedio 155 (52 mg, 0,152 mmol) y ácido pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxílico (25 mg, 0,152 mmol) según el procedimiento Purificación N., lograda mediante lavado con DMSO seguido de agua y secado antes de seguir lavando con DCM, dio el compuesto base (28,39 mg, 40,26%).

Método 6 de LC-MS (ESI): t_R = 4,20 minutos; m/z $[M^+H]^+$= 451,4

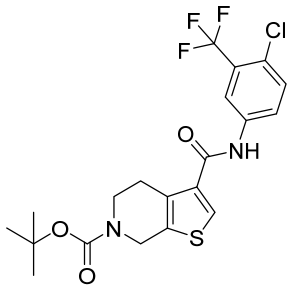
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11,22-11,19 (s, 1H), 9,41-9,39 (d, J=1.46Hz, 1H), 8,97 (dd, J=1,4, 4,7 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,14 (d, J=4,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,02-5,00 (s, 2H), 4,01-3,95 (t, J=5,7Hz, 2H), 3,10 (s, 2H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 176; Preparación del compuesto N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3- c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 176:

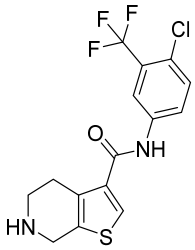
Paso 1: 3-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 156)



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 47, paso 1, a partir de ácido 6-(*tert*-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (200 mg, 0,706 mmol) y 4-cloro-3-(trifluorometil)anilina (138 mg, 0,706 mmol), el residuo en bruto obtenido se purificó mediante FCC (0 a 50% de EtOAc en ciclohexano) para producir el compuesto base (231 mg, 0,501 mmol, 71%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,49 (s, 1H), 8,32 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (dd, J=2,3, 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,59 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,86 (t, J=5,6 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).

Paso 2: N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 157)



Siguiendo el procedimiento del Intermedio 96, partiendo del Intermedio 156 (230 mg, 0,499 mmol), se obtuvo el compuesto base (180 mg, 0,454 mmol, 91%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,48 (s, 1H), 8,33 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (dd, J=2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 2,98 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,81 (t, J=5,6 Hz, 2H).

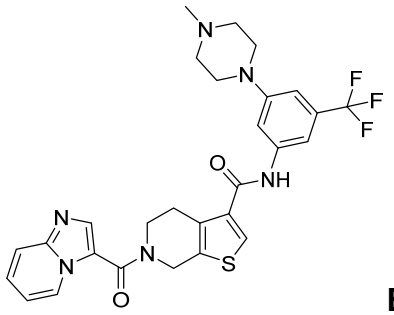
Paso 3: N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina -3-carboxamida (Ejemplo 176)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 121, paso 3, a partir del ácido pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxílico (81 mg, 0,499 mmol) y el Intermedio 157 (180 mg, 0,499 mmol) se obtuvo el compuesto base (4,39 mg, 1,64%).

Método 6 de LC-MS (ESI): t_R = 4,78 minutos; m/z $[M^+H]^+$= 506,2

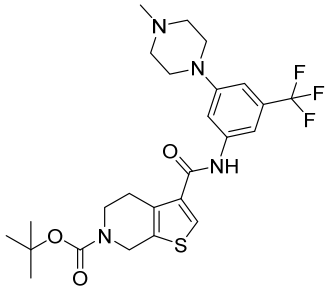
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,51 (s, 1H), 9,37 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,94 (dd, J=1,4, 4,7 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,33 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (d, J=4,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,95 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,06 (s, 2H).

Ejemplo 177; Preparación de 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7 -tetrahidrotieno [2,3-c]piridin-3-carboxamida



Ejemplo 177:

Paso 1: 3-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridina-6-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 158)

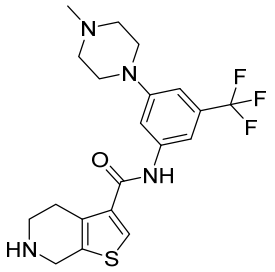


Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 109, paso 1, a partir de ácido 6-*tert*-butoxicarbonil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (300 mg,

1,06 mmol) y 3- (4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (275 mg, 1,06 mmol) se obtuvo el compuesto base (516 mg, 0,984 mmol, 93%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,18 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,66-3,57 (t, 2H), 3,21 (t, J=4,9 Hz, 4H), 2,86 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,47 (t, J=5,0 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

Paso 2: N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 159)



Siguiendo el procedimiento del Intermedio 86, a partir del Intermedio 158 (515 mg, 0,982 mmol), el residuo obtenido se diluyó en MeOH, se lavó a través de un cartucho SCX (5 g, eluido con NH_3 1N/MeOH) y se concentró para producir el compuesto base (430 mg, 1,01 mmol, 103%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,22 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,22 (t, J = 5,71 Hz, 4H), 3,15 (t, J = 6,43 Hz, 2H), 2,93 (t, J=5,3 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H).

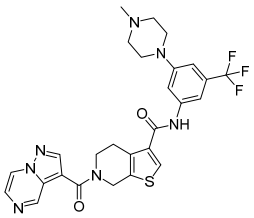
Paso 3: 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno [2,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 177)

Siguiendo el procedimiento general M, a partir de ácido imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (79 mg, 0,490 mmol) e Intermedio 159 (208 mg, 0,490 mmol), el producto en bruto resultante se purificó mediante HPLC preparatoria (Sunfire C18 19x150 mm , 10 um de ACN al 20 a 80%/H_2O (NH_4CO_3 10 mM), 20 mL/min, RT) para dar el compuesto base (49 mg, 17,59%).

Método 7 de LC-MS (ESI): t_R = 2,84 minutos; m/z $[M^+H]^+$= 569,2

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,20 (s, 1H), 8,98 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,06-5,02 (m, 2H), 4,00 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,22 (t, J=4,9 Hz, 4H), 3,09 (t, J=6,5 Hz, 2H), 2,50-2,45 (m, 4H), 2,25 (s, 3H).

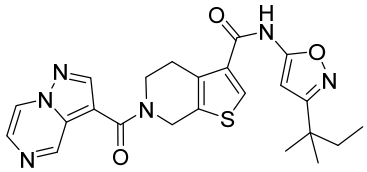
El compuesto indicado en la siguiente tabla se preparó por medio de acoplamiento de amida como se describe en el Ejemplo 177, pasos 1 a 3, aplicando el correspondiente ácido carboxílico comercialmente disponible en el paso 3.

Ex. N.º	**Estructura**	**Cantidad de reactivos**	**Cantidad del producto (rendimiento)**	**Método de purificación**	**Datos**
178		ácido carboxílico (80 mg, 0,49 mmol, 1,00 eq) Intermedio 159 208 mg	153 mg (53%)	FCC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,20 (s, 1H), 9,37 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,93 (dd, J=1,5, 4,8 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,18 (s,

					1H), 8,11 (d, J=4,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,99-4,99 (m, 2H), 3,95 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,22 (dt, J= 4,6 Hz, 6H), 3,06 (s, 4H), 2,25 (s, 3H). LC-MS (ESI) método 7: t_R = 3,14 min ; m/z

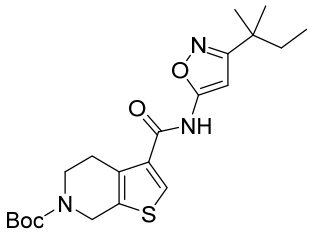
					$[M^+H]^+$= 570,2

Ejemplo 179; Preparación de N-(3-(*tert*-pentil)isoxazol-5-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3 -c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 179:

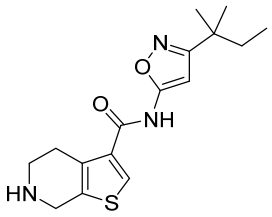
Paso 1: 3-((3-(*tert*-pentil)isoxazol-5-il)carbamoil)-4,7-dihidro tieno[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 160)



Siguiendo el procedimiento del Intermedio 95 a partir del ácido 6-*tert*-butoxicarbonil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (150 mg, 0,529 mmol) y 3-(1,1 -dimetilpropil)isoxazol-5-amina (82 mg, 0,529 mmol) se obtuvo el compuesto base (14 mg, 6%)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61-8,61 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,55 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,88 (t, J=5,6 Hz, 2H), 1,52 (q, J=7,5 Hz, 2H) 1,36 (s, 9H), 1,17 (s, 6H), 0,69 (t, J=7,5 Hz, 3H)

Paso 2: Clorhidrato de N-(3-(*tert*-pentil)isoxazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 161)



Siguiendo el procedimiento del Intermedio 86 del Intermedio 160 (14 mg, 0,0334 mmol), se obtuvo el compuesto base por precipitación en Et_2O (17 mg, cantidad supuesta).

LC-MS (ESI) Método 16: t_R = 1,04 min; m/z $[M^+H]^+$= 320,1

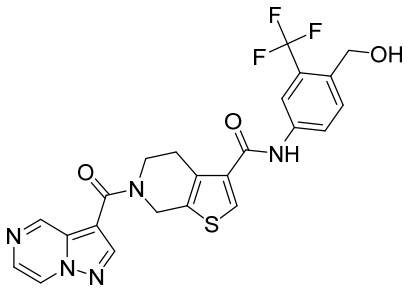
Paso 3: N-(3-(*tert*-pentil)isoxazol-5-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 179)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 121, paso 3, a partir del Intermedio 161 (52 mg, 0,146 mmol) y ácido pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxílico (24 mg, 0,146 mmol) se obtuvo un producto en bruto que se purificó por SFC (TORUS-2PIC 20x250 mm, 5 um 5 a 15% MeOH (0,1% DEA)/CO_2, 100 mL/min, 120 bar, 40C, DAD 260 nm) para producir el compuesto base (15 mg, 23%).

Método 7 de LC-MS (ESI): t_R = 4,45 minutos; m/z $[M^+H]^+$= 465,6

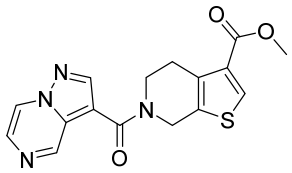
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11,76-11,76 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,93 (dd, J=1,4, 4,7 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,11 (d, J=4,8 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,99-4,99 (s, 2H), 3,95 (t, J=5,8 Hz, 2H), 3,07-3,07 (m, 2H), 1,62 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,25 (s, 6H), 0,77 (t, J=7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 180; Preparación del compuesto N-(4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)fenil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 180:

Paso 1: 6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilato de metilo (Intermedio 162)



Se colocó en el matraz ácido pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxílico (0,083 g, 0,507 mmol) y luego se añadió DMF (1,491 mL). A continuación, se añadió DIPEA (0,195 mL, 1,115 mmol). Después de 5 min, se añadió HATU (0,212 g, 0,558 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió el siguiente Intermedio 36 (0,1 g, 0,507 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 hora. La RM se vertió en hielo y el sólido se filtró en un embudo de Schoot para proporcionar el compuesto base (0,153 g, 0,447 mmol, 88%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 9,33 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,91 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,93 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,03 (s, 2H).

Paso ; N-(4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)fenil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 180)

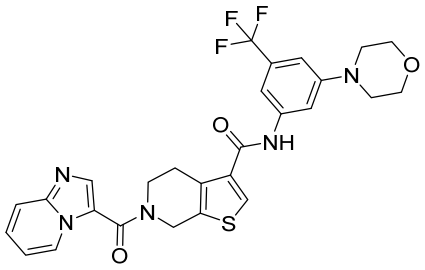
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 128, paso 1, a partir del Intermedio 162 (50 mg, 0,146 mmol) y el Intermedio 112 (33 mg, 0,175 mmol), el crudo obtenido se purificó por SFC (YMC Amylose-C MeOH TORUS-2PIC 20x250 mm, 5 um MeOH al 15 a 25% (DEA al 0,1%)/CO_2, 100 mL/min, 120 bares, 40C, DAD 260 nm) para dar el compuesto base (15 mg, 21%).

Método 7 de LC-MS (ESI): t_R = 3,74 minutos; m/z $[M^+H]^+$= 502,5

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,37 (s, 1H), 9,37 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,94 (dd, J=1,4, 4,7 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,01 (dd, J=1,7, 8,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,00-5,00 (m,

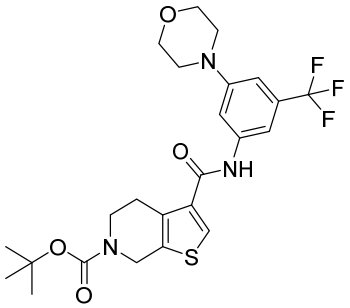
2H), 4,65 (s, 2H), 3,95 (dd, J=5,8, 5,8 Hz, 2H), 3,07-3,05 (m, 2H), 2,58-2,55 (m, 1H).

Ejemplo 181; Preparación del compuesto 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-morfolino-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno [2,3-c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 181:

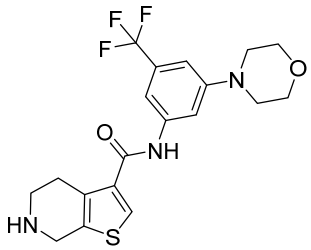
Paso 1; 3-[[3-morfolino-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 163)



Siguiendo el procedimiento del Intermedio 89 a partir del ácido 6-*tert*-butoxicarbonil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (300 mg, 1,06 mmol) y 3-morfolino-5 -(trifluorometil)anilina (261 mg, 1,06 mmol) se obtuvo el compuesto base (489 mg, 0,956 mmol, 90%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d 10,21 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,77 (t, J=4,8 Hz, 4H), 3,59 (t, J=5,8 Hz, 2H), 3,19 (t, J=4,8 Hz, 4H), 2,85 (t, J=5,6 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).

Paso 2; N-[3-morfolino-5-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 164)



Siguiendo el procedimiento del Intermedio 86, a partir del Intermedio 163 (489 mg, 0,956 mmol) se obtuvo el compuesto base (404 mg, 0,982 mmol, rendimiento cuantitativo).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d 10,16 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,77 (t, J=4,8 Hz, 4H), 3,20-3,16 (m, 4H), 2,92 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,76 (t, J=5,5 Hz, 2H).

Paso 3; 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-morfolino-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno [2,3-c] piridina-3-carboxamida (Ejemplo 181)

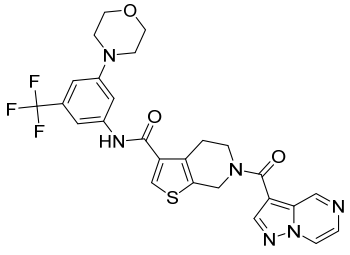
Siguiendo el procedimiento general M, a partir del Intermedio 164 (196 mg, 0,476 mmol) y ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (77 mg, 0,476 mmol), el producto crudo se purificó mediante FCC (25 g, 0 a 50% 3:1 EtOAc:EtOH en ciclohexano) para proporcionar el compuesto base (162 mg, 60%).

Método 7 de LC-MS (ESI): t_R = 3,97 minutos; m/z $[M^+H]^+$= 556,2

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,23 (s, 1H), 8,97 (d, J=6,9 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,75 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,99 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,77 (t, J=4,8 Hz, 4H), 3,22-3,16 (m, 4H), 3,09 (t, J=5,8 Hz, 3H).

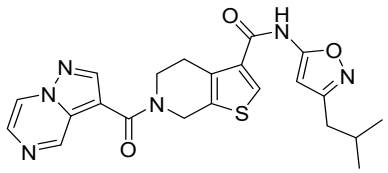
El compuesto informado en la siguiente tabla se preparó a través del acoplamiento de amida como se describe en el Ejemplo 181, paso 1 a 3, aplicando el correspondiente ácido carboxílico disponible comercialmente o sintetizado anteriormente en el paso 3.

Ejempl	**Estructura**	**Cantida**	**Cantidad del**	**Método de**	**Datos**

o N.º		d de reactivos	producto (rendimiento)	purificación	
182		Ácido carboxílico (78 mg; 0,476 mmol): Intermediate 164: 196 mg (1,0 eq)	16 mg (6%)	FCC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d 10,24 (s, 1H), 9,36 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,93 (dd, J=1,4, 4,8 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (d, J=4,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,00-4,99 (s, 2H), 3,95 (t, J=5,8 Hz,

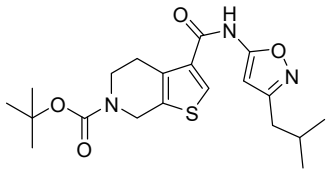
					2H), 3,77 (t, J=4,8 Hz, 4H), 3,19 (t, J=4,8 Hz, 4H), 3,06-3,06 (s, 3H). Método 6 de LC-MS (ESI): t_R = 4,40 minutos; m/z $[M^+H]^+$= 557,3

Ejemplo 183; Preparación del compuesto N-(3-isobutilisoxazol-5-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina -3-carboxamida



Ejemplo 183:

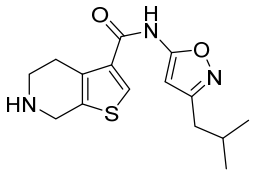
Paso 1; 3-[(3-isobutilisoxazol-5-il)carbamoil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 165)



Siguiendo el procedimiento del Intermedio 95 del ácido 6-*tert*-butoxicarbonil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridina-3-carboxílico (250 mg, 0,882 mmol) y 3-isobutilisoxazol-5-amina se obtuvo el compuesto base (226 mg, 0,557 mmol, 63%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63-8,62 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,68 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,01 (t, J=5,4 Hz, 2H), 2,51 (d, J=7,1 Hz, 2H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,61 (s, 4H), 1,49 (s, 9H), 0,99-0,96 (d, J=6,7 Hz, 6H).

Paso 2; N-(3-isobutilisoxazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Intermedio 166)



Siguiendo el procedimiento del Intermedio 96, a partir del Intermedio 165 (226 mg, 0,557 mmol) se obtuvo el compuesto base (143 mg, 0,418 mmol, 75%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,52 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,15 (t, J=5,2 Hz, 2H), 2,51 (d, J=7,0 Hz, 2H), 2,05-1,96 (m, 1H), 0,97 (d, J=6,6 Hz, 6H).

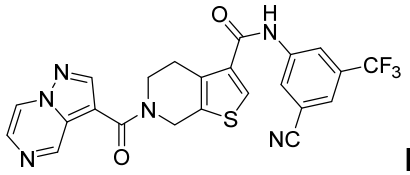
Paso 3; N-(3-isobutilisoxazol-5-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 183)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 121, paso 3, a partir del Intermedio 166 (52 mg, 0,152 mmol) y ácido pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxílico (25 mg, 0,152 mmol) se envió el residuo para purificación por HPLC preparativa (Sunfire C18 3x50 mm, 3 um 5 a 95% ACN/H_2O (10 mM NH_4CO_3), 1,7 mL/min, RT) dio el compuesto base (13,16 mg, 19,21%).

Método 17 de LC-MS (ESI): t_R = 4,26 minutos; m/z $[M^+H]^+$= 451,4

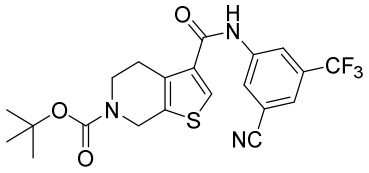
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11,77-11,77 (m, 1H), 9,36 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,93 (dd, J=1,4, 4,7 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,11 (d, J=4,8 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,99-4,99 (m, 2H), 3,94 (t, J=5,8 Hz, 2H), 3,10-3,05 (m, 2H), 2,47 (d, J=7,2 Hz, 2H), 2,01-1,93 (m, 1H), 0,94 (d, J=6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 184; Preparación del compuesto N-(3-ciano-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3- c]piridina-3-carboxamida



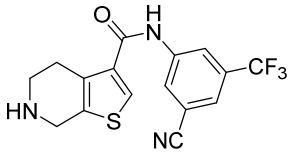
Ejemplo 184:

Paso 1; 3-((3-ciano-5-(trifluorometil)fenil)carbamoil)-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 167)



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 47, paso 1, partiendo del ácido 6-*tert*-butoxicarbonil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (500 mg, 1,76 mmol) y 3 -amino-5-(trifluorometil)benzonitrilo (345 mg, 1,85 mmol) el compuesto base se obtuvo por precipitación en agua (704 mg, 1,56 mmol, 88%).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 1H), 8,33-8,32 (s, 1H), 8,17-8,15 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 4,58-4,56 (m, 2H), 3,69 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,01 (t, J=5,4 Hz, 3H), 1,57 (s, 9H).

Paso 2; N-(3-ciano-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 168)



Siguiendo el procedimiento del Intermedio 86, partiendo del Intermedio 167 (704 mg, 1,56 mmol), se obtuvo el producto base por precipitación con Et_2O como la sal HCl (596 mg, 1,54 mmol, 99%).
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11,00 (s, 1H), 9,60-9,52 (m, 2H), 8,55 (d, J=9,1 Hz, 3H), 8,10 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,43 (t, J=5,8 Hz, 2H), (t, J=5,8 Hz, 2H).

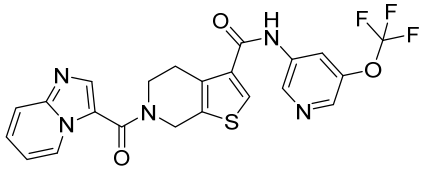
Paso 3; N-(3-ciano-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina -3-carboxamida (Ejemplo 184)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 121, paso 3, a partir del Intermedio 168 (75 mg, 0,213 mmol) y ácido pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxílico (35 mg, 0,213 mmol), se obtuvo el compuesto base por precipitación en agua (63 mg, 0,126 mmol, 59%).

Método 6 de LC-MS (ESI): t_R = 4,44 minutos; m/z $[M^+H]^+$= 497,5

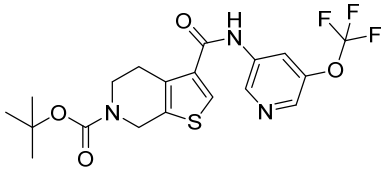
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d 10,72 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,97 (d, J=3,5 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,52-8,47 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,15 (d, J=4,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 5,04-5,00 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,11 (s, 2H).

Ejemplo 186; Preparación de 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(5-(trifluorometoxi)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 186:

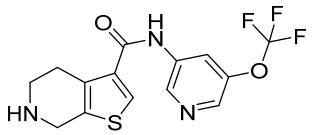
Paso 1: 3-((5-(trifluorometoxi)piridin-3-il)carbamoil)-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 173)



Siguiendo el procedimiento del Intermedio 89, a partir del ácido 6-*tert*-butoxicarbonil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (85 mg, 0,298 mmol) y el Intermedio 86 (64 mg, 0,298 mmol), el compuesto base se obtuvo por precipitación en agua (100 mg, 0,226 mmol, 76%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 8,55 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,04 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,68 (t, J=5,3 Hz, 2H), 3,00 (t, J=5,7 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

Paso 2: N-(5-(trifluorometoxi)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamida (Intermedio 174)



Siguiendo el procedimiento del Intermedio 86, a partir del Intermedio 173 (100 mg, 0,226 mmol) se obtuvo el compuesto base (78 mg, 0,205 mmol, 91%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d 10,92 (s, 1H), 9,64 (s, 2H), 9,04 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,44 (m, 2H), 4,43 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,17 (t, J=5,8 Hz, 2H).

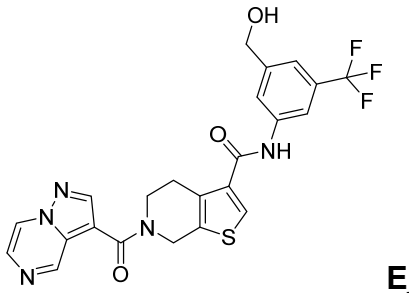
Paso 3: 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(5-(trifluorometoxi)piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina -3-carboxamida (Ejemplo 186)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 121, paso 3, a partir del Intermedio 174 (38 mg, 0,100 mmol) y ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (16 mg, 0,100 mmol), se obtuvo el compuesto base mediante HPLC preparativa (22 mg, 0,0445 mmol, 44%).

Método 7 de LC-MS (ESI): t_R = 3,54 minutos; m/z $[M^+H]^+$= 488,5

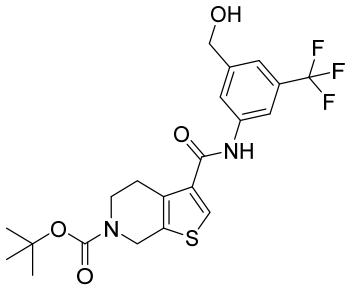
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,63 (s, 1H), 8,98 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,92 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,75 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,00 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,10 (m, 2H).

Ejemplo 187; Preparación de N-(3-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)fenil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3 -c]piridina-3-carboxamida



Ejemplo 187:

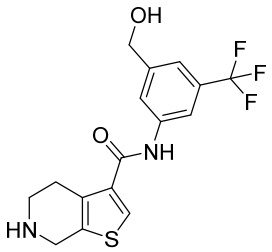
Paso 1: 3-[[3-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)fenil] carbamoil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 175)



Siguiendo el procedimiento del Intermedio 89, a partir del ácido 6-*tert*-butoxicarbonil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (300 mg, 1,06 mmol) y [3-amino -5-(trifluorometil)fenil]metanol (241 mg, 1,06 mmol) se obtuvo el compuesto base (414 mg, 0,907 mmol, 86%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,46 (t, J=5,7 Hz, 1H), 4,64-4,57 (m, 4H), 3,59 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,87 (t, J=5,6 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

Paso 2: Clorhidrato de N-[3-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Intermedio 176)



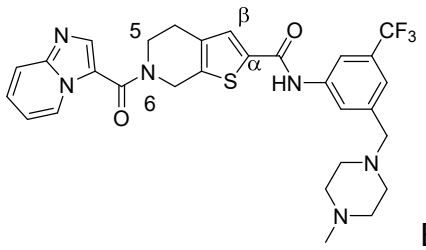
Siguiendo el procedimiento del Intermedio 86, a partir del Intermedio 175 (414 mg, 0,907 mmol) se obtuvo el compuesto base (344 mg, 0,876 mmol, 97%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) d 10,49 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 3,07 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,88 (t, J=5,6 Hz, 2H).

Paso 3: N-[3-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)fenil]-6-(pirazolo[1,5-a] pirazina-3-carbonil)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridina-3-carboxamida (Ejemplo 187)

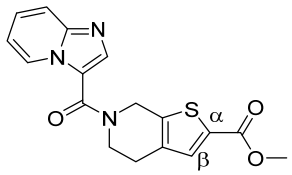
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 121, paso 3, a partir del Intermedio 176 (169 mg, 0,429 mmol) y ácido pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxílico (70 mg, 0,429 mmol) se obtuvo el compuesto base (13 mg, 0,0259 milimoles, 6,0%).
Método 6 de LC-MS (ESI): t_R = 3,84 minutos; m/z $[M^+H]^+$= 502,4
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,39 (s, 1H), 9,37 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,94 (dd, J=1,4, 4,7 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12-8,08 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,46 (t, J=5,7 Hz, 1H), 5,09-4,89 (m, 2H), 4,60 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,96 (t, J=5,8 Hz, 2H), 3,10-3,02 (m, 2H).
Compuestos recién sintetizados comparativos caracterizados por:
- ----------e
l grupo amido que sustituye el anillo de tienilo ligado a la posición α con respecto al azufre (Ejemplo C1)
- ----------s
imultáneamente el grupo amido que sustituye el anillo de tienilo ligado a la posición α con respecto al azufre y el grupo Hy que sustituye el anillo de tetrahidropiridilo a través de un espaciador al nitrógeno en la posición 5 (Ejemplo C2)

Ejemplo C1: 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-2-carboxamida



Ejemplo C1

Paso 1: 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de metilo (Intermedio 84)



Ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (153 mg, 0,941 mmol), clorhidrato de 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0,856 mmol) y TBTU (412 mg, 1,284 mmol) se disolvieron en 6 mL de DCM/DMF 1:1, luego se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (598 µL, 3,42 mmol) en una porción. La solución se agitó a RT durante 1 h. El crudo se diluyó con DCM (10 mL) y luego se lavó con solución saturada. NH_4Cl (2x 15 mL) y solución saturada $NaHCO_3$ (2x15). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó mediante FCC (columna de 28 g KP-NH gradiente A:B de 30:70 a 0:100 con 10 CV, eluyente A:n-heptano, eluyente B:acetona). Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron para producir el compuesto base (187,2 mg, 0,548 mmol, 64,1% de rendimiento).

^{1}H NMR (ACN-d_3, 400 MHz) δ 8,96 (td, 1H, *J*=1,1, 7,0 Hz), 8,8-8,9 (m, 1H), 8,0-8,0 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, *J*=9,1 Hz), 7,60 (s, 1H), 7,4-7,4 (m, 2H), 7,00 (dt, 1H, *J*=1,1, 6,9 Hz), 5,04 (s, 2H), 4,05 (t, 2H, *J*=5,8 Hz), 3,59 (s, 2H), 2,92 (br t, 3H, *J*=5,8 Hz), 2,5-2,8 (m, 8H), 2,39 (s, 3H)

Paso 2: 6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida (Ejemplo C1)

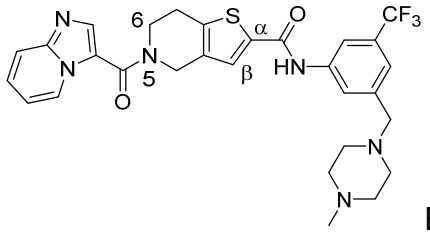
Se disolvió 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)anilina (80 mg, 0,293 mmol) en THF seco (Volumen: 8 mL) en nitrógeno y la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min, luego se añadió n-BuLi 2,5 M gota a gota en hexanos (0,094 mL, 0,234 mmol) en 5 min y la reacción se agitó durante 1 h a -78 °C. Se agregó una solución del Intermedio Y (40 mg, 0,117 mmol) en THF (Volumen: 6,00 mL) gota a gota durante 10 min, luego se aumentó la temperatura a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 1 h. Se añadieron 5 mL de agua para desactivar la reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El sólido se disolvió en

DCM (20 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (2x20 mL) y salmuera (1x20 mL). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante FCC de fase inversa (columna C18, gradiente A:B de 100:0 a 0:100 eluyente A: H_2O:ACN:HCOOH 95:5:0.1 eluyente B:H_2O:ACN:HCOOH 5:95:0.1). Las fracciones se combinaron y evaporaron para producir el compuesto base (31,20 mg, 0,054 mmol, 45,7% de rendimiento).

^{1}H NMR (400 MHz, ACN-d_3) δ ppm 8,96 (dt, J=7,02, 1,10 Hz, 1H), 8,87 (bs, 1H), 7,97-8,01 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,00 (td, J=6,91, 1,10 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,05 (t, J=5,81 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,92 (br t, J=5,81 Hz, 3H), 2,49-2,76 (m, 7H), 2,39 (s, 5H), 2,11 (s, 2H).

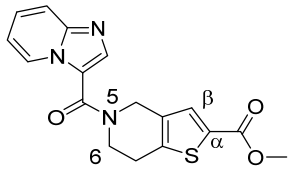
LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 583,1; rt = 0,98 min; (método 1)

<u>Ejemplo C2:</u> 5-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina-2-carboxamida



Ejemplo C2

Paso 1: 5-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato de metilo (Intermedio 85)



Ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (46,1 mg, 0,284 mmol), clorhidrato de 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxilato de metilo (44,3 mg, 0,190 mmol) y TBTU (91 mg, 0,284 mmol) se disolvieron en DMF (Volumen: 2 mL), luego se añadió DIPEA (0,132 mL, 0,758 mmol) en una porción. La

solución se agitó a 50 °C en adelante. El crudo se diluyó con DCM (10 mL) y luego se extrajo con HCl 0,5 M (2x 15 mL), las capas acuosas se combinaron y se basificaron con $NaHCO_3$ sat. hasta pH 7 a 8, luego se extrajo con DCM (3x20 mL) y se lavó con salmuera (1x10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó mediante FCC (columna de KP-NH con gradiente A:B de 100:0 a 0:100, eluyente A:n-heptano, eluyente B:acetona). Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron para producir el compuesto base (48,2 mg, 0,141 mmol, 74,5% de rendimiento).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,15 (br d, J=6,80 Hz, 1H) 8,12 (s, 1H) 8,06 (br d, J=7,89 Hz, 1H) 7,67 (br s, 1H) 7,49-7,55 (m, 1H) 7,23 (br s, 1H) 4,93 (s, 2H) 4,14 (t, J=5,70 Hz, 2H) 3,89 (s, 3H) 3,10 (br t, J=5,48 Hz, 2H).

Paso 2: 5-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-N-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxamida (Ejemplo C2)

Se disolvió 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)anilina (72,1 mg, 0,264 mmol) en THF seco (Volumen: 8 mL) en nitrógeno y la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min, luego se añadió n-BuLi 2,5 M gota a gota en hexanos (0,105 mL, 0,264 mmol) en 5 min y la reacción se agitó durante 1 h a -78 °C. Se agregó una solución del Intermedio 85 (45 mg, 0,132 mmol) en THF (Volumen: 6,00 mL) gota a gota durante 10 min, luego se aumentó la temperatura a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 1 h. Se añadieron 10 mL de agua para desactivar la reacción y el solvente se evaporó a presión reducida. El sólido se disolvió en DCM (20 mL) y la capa orgánica se lavó con H_2O (2x20 mL) y salmuera (1x20 mL). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante FCC de fase inversa (columna C18, gradiente A:B de 100:0 a 0:100 eluyente A: H_2O:ACN:HCOOH 95:5:0.1 eluyente B:H_2O:ACN:HCOOH 5:95:0.1). Las fracciones se combinaron y evaporaron para producir el compuesto base (25,3 mg, 0,043 mmol, 32,9 % de rendimiento).

^{1}H NMR (400 MHz, ACN-d_3) δ ppm 8,96 (d, J=7,02 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,96-8,02 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,99 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,00 (t, J=6,70 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,10 (t, J=5,70 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,07 (br t, J=5,59 Hz, 2H), 2,14-2,58 (m, 11H). LC-MS (ESI): m/z (M+1) = 583,2; rt = 0,95 min; (método 1)

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Ensayos in vitro

Ensayos de unión

Los ensayos de unión de DDR1 y DDR2 se realizaron utilizando el ensayo de unión de cinasa de europio LanthaScreen™ de Life Technologies. Los compuestos se incubaron con DDR1 5 nM (Carna Biosciences) o DDR2 5 nM (Life Technologies) durante 1 hora a temperatura ambiente en OptiPlate blanco de 384 pocillos (PerkinElmer), que contenía Kinase Tracer 178 20 nM o 10 nM respectivamente y europio 2 nM anticuerpo anti-GST marcado (Life Technologies) en tampón de ensayo (HEPES 50 mM pH 7,5, MgCl2 10 mM, EGTA 1 mM y BRIJ35 al 0,01%).

La relación de emisión de fluorescencia 665 nm/615 nm después de la excitación a 340 nm se obtuvo utilizando el lector de placas Tecan Spark 20M. Los valores de IC50 se determinaron en el software GraphPad Prism 7.0, utilizando un modelo de 4 parámetros: registro (inhibidor) frente a respuesta. Los valores de IC50 se convirtieron en Ki usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Ki=IC50/(1+[Trazador]/Kd).

Ensayo con células DDR1

La inhibición de la activación del receptor DDR1 mediante compuestos se evaluó mediante ensayo PathHunter® U2OS DDR1 (Eurofins DiscoverX), según las instrucciones del fabricante. En breve, se cultivaron las células U2OS-DDR1 en placas blancas de 384 pocillos con una densidad de 5000 células/pocillo y se incubaron durante 2 horas a 37 °C y 5% de CO2. Las células luego se trataron con compuestos en diferentes concentraciones y se incubaron durante 30 minutos, antes de la estimulación con colágeno bovino tipo II a 20 µg/mL y la

incubación durante la noche a 37 °C y 5% de CO2. Se prepararon los reactivos de detección PathHunter según el protocolo proporcionado por DiscoverX y se añadieron 20 µl/pocillo de esta mezcla a cada pocillo. Después de incubar las placas durante 1 hora a temperatura ambiente al oscuro, la señal de luminiscencia se adquirió con un lector de placas. Se normalizaron los datos sin procesar al control del vehículo (0% para la normalización) y control positivo (100% para la normalización; las células tratadas con 20 µg/mL de colágeno II) y se calcularon los parámetros IC50 en el software GraphPad Prism 8.0, usando un ajuste de curvas de respuesta a la dosis sigmoidal con una inclinación variable.

Ensayo con células DDR2

La inhibición de fosforilación de DDR2 mediante compuestos se evaluó en las células recombinantes HEK293T-DDR2 mediante el ensayo fosfo-ELISA. En breve, se cultivaron las células HEK293T-DDR2 en placas de 24 pocillos recubiertas con poli-D-lisina con una densidad de 250 000 células/pocillo y se incubaron durante 1,5 horas a 37 °C y 5% de CO2 en DMEM + 10% de FBS. Después de eso, el medio cambió a DMEM libre de suero y las células se incubaron durante 3 horas. Luego, se añadieron los compuestos de prueba en diferentes concentraciones 30 minutos antes de la estimulación con colágeno bovino tipo II a 50 µg/mL durante otras 3 horas. Para el ensayo DDR2 fosfo-ELISA (DuoSet IC Humano fosfo-DDR2; R&D Systems), se obtuvieron los extractos de proteína al añadir 60 µl/pocillo del tampón de lisis preparado según las instrucciones del fabricante. La concentración de proteínas en las muestras se determinó mediante el ensayo BCA y las concentraciones de fosfo-DDR2 se determinaron siguiendo las indicaciones de R&D Systems. Se normalizaron los datos sin procesar hasta el control de inhibición máximo (0% para la normalización) y control positivo (100% para la normalización; las células tratadas con 20 µg/mL de colágeno II) y se calcularon los parámetros de IC50 en el software GraphPad Prism 8.0, usando un ajuste de curvas de respuesta a la dosis sigmoidal con una inclinación variable.

Los resultados para los compuestos individuales se proporcionan a continuación en la Tabla 6, donde los compuestos se clasifican en términos de potencia (nM) en la unión y el ensayo de células con respecto a su actividad inhibidora en DDR1 y DDR2:

Tabla 6

Ejemplo N.º	**Ki DDR1**	**Ki DDR2**	**IC50 DDR1**	**IC50 DDR2**
1	+++	+++	++	+++
2	+++	+++	++	-
3	+++	+++	+++	+++
4	+++	+++	+++	+++
5	+++	+++	++	-
6	+++	+++	++	-
7	+++	+++	+++	+++
8	+++	+++	+++	+++
9	+++	+++	+++	+++
10	+++	+++	+++	-
11	+++	+++	+++	-
12	+++	+++	+++	+++
13	+++	+++	+++	-
14	+++	+++	+++	-
15	+++	+++	++	-
16	+++	+++	+++	-
17	+++	+++	++	-
18	+++	+++	+	-
19	+++	+++	+++	-
20	+++	+++	+++	+++
21	+++	+++	++	-
22	+++	+++	+	-

23	+++	+++	+++	++
24	+++	+++	+++	++
25	+++	+++	++	-
26	+++	+++	++	-
27	+++	+++	++	-
28	+++	+++	+++	-
29	+++	+++	+	-
30	+++	+++	+	-
31	+++	+++	+	-
32	+++	+++	++	-
33	+++	+++	++	-
34	+++	+++	+++	-
35	+++	+++	++	-
36	+++	+++	+	-
37	+++	+++	++	-
38	+++	+++	++	-
39	+++	+++	++	-
40	+++	+++	++	-
41	+++	+++	++	-
42	+++	+++	+	-
43	+++	+++	++	-
44	+++	+++	++	-
45	+++	+++	++	-
46	+++	+++	+++	+++
47	+++	+++	++	-
48	+++	++	+	-
49	+++	+++	+++	-
50	+++	+++	++	-

51	+++	+++	++	-
52	+++	+++	+++	-
53	+++	+++	+	-
54	+++	+++	+	-
55	+++	+++	+	-
56	+++	+++	+++	-
57	+++	+++	+++	-
58	+++	+++	++	-
59	++	++	++	-
60	+++	+++	+	-
61	+++	+++	++	-
62	+++	+++	++	-
63	+++	+++	+	-
64	+++	+++	++	-
65	+++	+++	+	-
66	+++	+++	+++	+++
67	+++	+++	+++	++
68	+++	+++	++	-
69	+++	+++	+++	++
70	+++	+++	+++	++
71	+++	+++	+++	+++
72	+++	+++	+++	+++
73	+++	++	+++	+++
74	+++	+++	+++	+++
75	+++	+++	+++	+++
76	+++	++	+	-
77	+++	+++	+++	-
78	+++	+++	+++	+++

79	+++	+++	++	-
80	+++	+++	++	-
81	+++	+++	+	-
82	+++	+++	++	-
83	+++	+++	++	-
84	+++	+++	+++	+++
85	+++	+++	+++	+++
86	+++	+++	+++	+++
87	+++	+++	+	-
88	+++	+++	+++	-
89	+++	+++	+++	-
90	+++	+++	+++	+++
91	+++	+++	+++	-
92	+++	+++	+++	-
93	+++	+++	+++	+++
94	+++	+++	+	-
95	+++	+++	+++	-
96	+++	+++	+++	-
97	+++	+++	+++	-
98	+++	+++	+++	+++
99	+++	+	++	-
100	+++	+++	+++	+++
101	+++	+++	+++	+++
102	+++	+++	+++	++
103	+++	+++	+++	++
104	+++	+++	+++	+
105	+++	+++	+	-
106	+++	+++	+++	++

107	+++	+++	+++	-
108	+++	+++	+++	++
109	+++	+++	++	-
110	+++	+++	++	-
111	+++	+++	+	-
112	+++	+++	++	-
113	+++	+++	++	-
114	+++	+++	+	-
115	+++	+++	+	-
116	+++	+++	++	-
117	+++	+++	+++	-
118	+++	+++	++	-
119	+++	+++	++	-
120	+++	+++	+	-
121	+++	+++	+	-
122	+++	+++	+	-
123	+++	+++	+	-
124	+++	+++	+++	-
125	+++	+++	++	-
126	+++	+++	++	-
127	+++	+++	++	-
128	+++	+++	+++	-
129	+++	++	++	-
130	+++	+++	+	-
131	+++	+++	++	-
132	+++	+++	+++	-
133	+++	+++	+++	+++
134	+++	+++	+++	+++

135	+++	++	++	-
136	+++	+++	+++	+++
137	+++	+++	+++	-
138	+++	+++	+++	-
139	+++	+++	++	-
140	+++	+++	+++	-
141	+++	+++	+++	-
142	+++	+++	+	-
143	+++	+++	+++	-
144	+++	+++	+++	-
145	+++	++	++	-
146	+++	+++	++	-
147	+++	+++	+++	-
148	+++	+++	+++	-
149	+++	+++	++	-
150	+++	+++	+++	+++
151	+++	+++	+++	+++
152	+++	+++	+++	+++
153	+++	+++	+++	+++
154	+++	+++	+	-
155	+++	+++	++	-
156	+++	+++	+++	-
157	+++	++	++	-
158	+++	+++	+++	++
159	+++	+++	++	-
160	+++	+++	+	-
161	+++	+++	++	-
162	+++	++	++	-

163	+++	+++	+++	-
164	+++	+++	+++	-
165	+++	+++	+++	++
166	+++	+++	+	-
167	+++	+++	++	-
168	+++	+++	++	-
169	+++	+++	+++	-
170	+++	+++	++	-
171	+++	+++	+	-
172	+++	+++	++	-
173	+++	+++	++	-
174	+++	+++	+++	+
175	+++	+++	+	-
176	+++	+++	+	-
177	+++	+++	+	-
178	+++	+++	+	-
179	+++	+++	+	-
180	+++	+++	++	-
181	+++	+++	++	-
182	+++	+++	+++	-
183	+++	+++	+	-
184	+++	+++	+++	++
186	+++	+++	+++	-
187	+++	+++	+++	-

+: Ki entre 50 y 80 nM

++: Ki entre 25 y 50 nM

+++: Ki menos de 25 nM

+: IC50 entre 50 y 80 nM

++: IC50 entre 25 y 50 nM

+++: IC50 menos de 25 nM

- ----------: no disponible

Como se puede apreciar, los compuestos de la Tabla 6, es decir, los compuestos de la invención, muestran una buena actividad como antagonista de DDR1 y DDR2. Por consiguiente, los compuestos de la invención se pueden usar de manera eficaz para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección asociados con los receptores de DDR, tal como fibrosis, por ejemplo, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis ocular, fibrosis cardíaca, fibrosis arterial y esclerosis sistémica.

Ejemplos comparativos

Los compuestos de los ejemplos C1 y C2 se evaluaron en el mismo ensayo de unión *in vitro* descrito anteriormente.

Tabla 7

Ejemplo N.º	**DDR1 Ki (nM)**	**DDR2 Ki (nM)**
C1	312	531
C2	195	160

Los compuestos de la presente invención, como se muestran en la Tabla 6, tienen una afinidad de unión para los receptores DDR1 y DDR2 expresados como Ki y una potencia inhibidora expresada como IC50 contra los receptores DDR1 y DDR2 menos de 80 nM, y paro la mayoría de los compuestos menos de 50 nM o incluso menos de 25 nM. Por otro lado, los ejemplos comparativos C1 y C2, como se muestran en la Tabla 7, tienen una afinidad de unión de 312 y de 195 nM en el receptor DDR1, y de 531 y de 160 nM en el receptor DDR2, respectivamente.

Estos datos demuestran que, a diferencia del compuesto C1, caracterizado por la sustitución del grupo -C(O)NH- en la posición α con respecto al azufre, en lugar de la posición β como en el Ejemplo 1 de la presente invención, la presencia de la sustitución mencionado anteriormente en la posición β en los compuestos

de la presente invención determina de manera inesperada y notable un aumento relevante en la actividad inhibidora en los receptores DDR1 y DDR2. Como indicios adicionales, a diferencia del compuesto C2, caracterizado simultáneamente el grupo -C(O)NH- que sustituye el anillo de tienilo ligado en la posición α con respecto al azufre y el grupo Hy que sustituye el anillo de tetrahidropiridilo ligado al espaciador en el nitrógeno en la posición 5, en el Ejemplo 1 de la presente invención, la presencia del grupo -C(O)NH- que sustituye el anillo de tienilo ligado en la posición β con respecto al azufre y el grupo Hy que sustituye el anillo de tetrahidropiridilo a través de un espaciador al nitrógeno en la posición 6 en los compuestos de la presente invención determina de manera inesperada y notable un aumento relevante en la actividad inhibidora contra los receptores DDR1 y DDR2.