

COMPUESTOS DE TIENOPIRROLOTRIAZINA, SU PREPARACIÓN Y SU USO TERAPÉUTICO

En el presente documento se divulgan compuestos de tienopirrolotriazina, su preparación, su composición farmacéutica que comprende dichos compuestos y su uso terapéutico.

Los compuestos según la presente divulgación son útiles como inhibidores de la vía del inflamasoma de la proteína receptora tipo NOD 3 (NLRP3).

La proteína receptora tipo NOD 3:

La familia de receptores tipo NOD (NLR), la proteína 3 que contiene el dominio de pirina (NLRP3) o la proteína 3 que contiene los dominios NACHT, LRR y PYD (NALP3), es un sensor citosólico de diversas moléculas derivadas de patógenos y hospedadores. Tras la activación, NLRP3 oligomeriza y recluta una proteína adaptadora denominada proteína tipo mota asociada a la apoptosis (ASC). Posteriormente, la ASC se polimeriza para formar un agregado grande conocido como mota de ASC. A su vez, la ASC polimerizada interactúa con la cisteína proteasa caspasa-1 formando un complejo denominado inflamasoma. Esta proteína multicompleja forma una plataforma para la unión, dimerización y activación de la proteasa caspasa-1. Posteriormente, la caspasa-1 escinde las formas precursoras de las citocinas proinflamatorias IL1 β e IL18 (denominadas pro-IL1 β y pro-IL18) y, por lo tanto, activa respuestas inflamatorias adaptadas. Sin embargo, se demostró que esta vía está asociada con diversos procesos y enfermedades asociados a la inflamación, que incluyen:

- Enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson (PD), la atrofia sistémica múltiple (MSA), la enfermedad de Alzheimer (AD), la demencia frontotemporal (FTD), la esclerosis múltiple (MS), la esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y la lesión cerebral (Guan Y & Han F. Front. Integr., Neurosci. 14:37, 2020);
- Enfermedades inflamatorias que incluyen trastorno autoinflamatorio de Muckle-Wells (Agostini et al., 2004), síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS) (Mortimer et al., Nature Immunol. 2016, 17(10), 1176-1188); anemia drepanocítica; lupus eritematoso sistémico (SLE);

enfermedades relacionadas con el hígado, hepatitis viral, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatohepatitis alcohólica y enfermedad hepática alcohólica (Petrasek et al., J. Clin. Invest. 2012, 122, 3476-89), y trastornos relacionados con la artritis inflamatoria, tales como gota, pseudogota (condrocalcinosis), osteoartritis (Ridker et al., N. Engl. J. Med. 2017, 377, 1119-31) y artritis reumatoide (Mathews et al., Ann. Rheum. Dis. 2014, 73, 1202-10), artropatía aguda o crónica, y enfermedades relacionadas con el riñón tales como hiperoxaluria (Knauf et al., Kidney Int. 2013, 84, 895-901), nefritis lúpica, nefropatía hipertensiva (Krishnan et al., Br. J. Pharmacol 2016, 173, 752-10 65), inflamación relacionada con la hemodiálisis y nefropatía diabética (Shahzad et al., Kidney Int. 2015, 87, 74-84);

- Obesidad y resistencia a la insulina (Rheinheimer J. et al., Metabolism Clin & Experimental 74: 1-9, 2017); pancreatitis (Fu Q. et al., BioMed Research International Volumen 2018, ID de artículo 12949512018); miocarditis (Toldo S et al, Int J Cardiol 2014);
- Enfermedades oculares, donde se ha demostrado que el inflamasoma NLRP3 contribuye a la retinopatía diabética (Perrone L. et al., J. Cell. Physiol. 221: 262–272, 2009), glaucoma agudo (Chi W. et al. National Academy Science 111: 11181-11186, 2014), degeneración macular relacionada con la edad (Tseng W.A. et al., Investigative Ophthal & Visual Science 54: 11-120, 2013), síndrome de Behcet y enfermedad del ojo seco (Zheng Q. et al., Experimental Eye Research 134: 133-140, 2015);
- Trastornos metabólicos, cardíacos, de la piel y cáncer, p. ej., miocardiopatía diabética (Luo B. et al., PLoS ONE 9(8): e104771, 2014); enfermedad de Kawasaki (Jia et al. Cell Death and Disease 10:778; 2019; Anzai F. et al., J. Molecular & Cell Cardiology 138: 185-196, 2020); trastornos metabólicos cardiovasculares, aterosclerosis, diabetes tipo I y tipo II y complicaciones relacionadas, enfermedad arterial periférica (PAD), insuficiencia cardíaca aguda e hipertensión (Ridker et al., N. Engl. J. Med. 2017, 377, 1119-31; curación de heridas y formación de cicatrices; enfermedades inflamatorias de la piel (Sweeney et al., Br. J. Dermatol. 2015, 173, 1361), asma, sarcoidosis, degeneración macular asociada a la edad; enfermedades

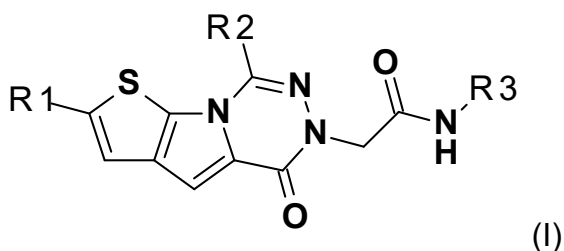
relacionadas con el cáncer, p. ej., neoplasias mieloproliferativas, leucemias, síndromes mielodisplásicos (MDS), mielofibrosis, cáncer de pulmón, cáncer de colon (Ridker et al., Lancet 2017, 390, 1833-42); y

- SARS-Cov-2: el inflamasoma NLRP3 es un actor clave en las respuestas antivirales (Zhao C. y Zhao W. 11, 211: 2020; Freeman & Swartz, Frontiers in Immunol. 11, 1518, 2020).

Los inhibidores de NLRP3 son posibles tratamientos para estas afecciones con necesidades clínicas no cubiertas.

Por lo tanto, existe la necesidad de inhibidores de la vía del inflamasoma NLRP3 para proporcionar tratamientos nuevos o alternativos.

En el presente documento se divulgan compuestos correspondientes a la fórmula (I)



en la que:

R1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -alquilo(C₁-C₂),

R2 representa un grupo -alquilo(C₁-C₃) sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo hidroxilo, un grupo -alcoxi(C₁-C₃) o un grupo -cicloalquilo(C₃-C₄),

R3 se selecciona de

- un -grupo bicicloalquilo(C₅-C₈), que está sin sustituir o sustituido con un grupo -alquilo(C₁-C₃) que está sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos -NH(CO)Me,
- un grupo -heterocicloalquilo(C₄-C₇) con nitrógeno como heteroátomo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de
 - un átomo de halógeno,
 - un grupo oxo,

- un grupo -alquilo(C_1-C_4) que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo hidroxilo, un grupo -alquilo(C_1-C_2), un átomo de halógeno, grupo -alcoxi(C_1-C_2), un grupo nitrilo, un grupo $-C(O)O(C_1-C_3)$ o un grupo -cicloalquilo(C_3-C_8) que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos halógeno,
 - un grupo -cicloalquilo(C_3-C_6), que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos -alquilo(C_1-C_2),
 - un grupo -alquilo- $(CO)-(C_1-C_2)$,
 - un grupo heterocicloalquilo o
 - un grupo heteroarilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos -alquilo(C_1-C_4),
- un grupo heterobicioalquilo(C_6-C_9) con nitrógeno como heteroátomo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de
- un grupo -cicloalquilo(C_3-C_4) o
 - un grupo -alquilo(C_1-C_3),
- o
- un grupo mono o bicicloheteroarilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de
- un grupo -alquilo(C_1-C_4),
 - un grupo -alcoxi(C_1-C_4) o
 - un átomo de halógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender uno o más átomos de carbono asimétricos. Por tanto, pueden existir en forma de enantiómeros, diastereoisómeros o mezclas de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de bases o sales de adición con ácidos o bases, en particular sales farmacéuticamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) forman parte de la presente divulgación.

Tal como se utilizan en el presente documento, ciertos términos tienen las siguientes definiciones:

- un átomo de halógeno: un átomo de flúor, de cloro o de bromo;
- un grupo -alquilo(C₁-C₄): un grupo alifático saturado lineal o ramificado que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, entre otros, metilo (Me), etilo, propilo, isopropilo (iPr), butilo, isobutilo, t-butilo, etc.;
- un grupo cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico. Los ejemplos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, etc.;
- un grupo bicicloalquilo: un grupo alquilo bicíclico, donde el cicloalquilo puede tener un enlace o un átomo de carbono en común. Los ejemplos incluyen, entre otros, biciclo[1.1.1]pentano, etc.;
- un grupo heterocicloalquilo: un grupo cíclico saturado que contiene entre 3 y 6 átomos de carbono y que contiene uno o dos heteroátomos tales como nitrógeno. Los ejemplos incluyen, entre otros, piperidina, azepano y pirrolidina;
- un grupo heterobicicloalquilo: un grupo bicíclico saturado que contiene entre 3 y 4 átomos de carbono y que contiene uno o dos heteroátomos tales como nitrógeno u oxígeno. Los ejemplos incluyen, entre otros, quinuclidina, *N*-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-amina, azabicyclo[2.2.1]heptano y azaspiro[3.3]heptano;
- un grupo alcoxi: un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupo alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, etc.;
- un grupo nitrilo: un grupo que incluye -CN;
- un grupo hidroxilo: un grupo que incluye -OH;
- un grupo arilo: un grupo aromático cíclico que comprende entre 5 y 10 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo arilo incluyen el grupo fenilo, etc.;
- un grupo mono o bicicloheteroarilo: un grupo cíclico insaturado que contiene entre 4 y 9 átomos de carbono y que contiene 1 o 2 heteroátomos tales como azufre o nitrógeno. Los ejemplos incluyen, entre otros, tiazol, pirazol, pirimidina, indazol, benzotiazol, etc.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) comprenden un primer grupo compuesto por los compuestos en los que:

R1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno elegido entre un átomo de bromo y un átomo de cloro, grupo metilo,

R2 representa un grupo -alquilo(C₁-C₃) elegido entre metilo, etilo, propilo e isopropilo que está sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado independientemente de un grupo hidroxilo, un grupo metoxi o un grupo ciclopropilo,

R3 se selecciona de

- un grupo biciclopentilo, que está sustituido con un grupo -alquilo(C₁-C₃) que está sin sustituir o sustituido con un grupo -NH(CO)Me,
- un grupo -heterocicloalquilo(C₄-C₆) con nitrógeno como heteroátomo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de
 - un átomo de flúor,
 - un grupo oxo,
 - un grupo -alquilo(C₁-C₄), que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un átomo de flúor, un grupo metoxi, un grupo nitrilo, un grupo -C(O)O(C₁-C₂) o un grupo -cicloalquilo(C₃-C₆) que está sin sustituir o sustituido con un átomo de flúor,
 - un grupo -cicloalquilo(C₃-C₅), que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos metilo,
 - grupo -(CO)-metilo,
 - un grupo heterociclopropilo o
 - un grupo imidazol, que está sin sustituir o sustituido con un grupo metilo,
- un grupo heterobicicloalquilo(C₆-C₉) con nitrógeno como heteroátomo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de
 - un grupo -cicloalquilo(C₃-C₄) o
 - un grupo metilo,

o

- un grupo mono o bicicloheteroarilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de
 - un grupo metilo,
 - un grupo metoxi o
 - un átomo de flúor,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) comprenden un segundo grupo compuesto por los compuestos en los que

R1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno elegido entre un átomo de bromo y un átomo de cloro,

R2 representa un grupo -alquilo(C₁-C₃) que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, o un grupo -cicloalquilo(C₃-C₄),

R3 se selecciona de

- un grupo bicicloalquilo(C₅-C₈), que está sin sustituir o sustituido con un grupo -alquilo(C₁-C₃) que está sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos -NH(CO)Me,
- un grupo heterocicloalquilo(C₄-C₇) con nitrógeno como heteroátomo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de
 - un grupo alquilo(C₁-C₄), que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un átomo de flúor, un grupo metoxi, un grupo nitrilo, un grupo -C(O)O(C₁-C₃) o un grupo -cicloalquilo(C₃-C₅) que está sin sustituir o sustituido con uno o más átomos de flúor,
 - un grupo -cicloalquilo(C₃-C₆), que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos -alquilo(C₁-C₂) o
 - un grupo heterocicloalquilo,
- un grupo heterobicicloalquilo(C₆-C₈) con nitrógeno como heteroátomo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos -cicloalquilo(C₃-C₄),

o

➤ un grupo mono o bicicloheteroarilo, que está sin sustituir o sustituido con un átomo de flúor,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) comprenden un tercer grupo compuesto por los compuestos en los que **R1** representa un átomo de hidrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) comprenden un cuarto grupo compuesto por los compuestos en los que **R1** representa un átomo de bromo o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) comprenden un quinto grupo compuesto por los compuestos en los que **R1** representa un átomo de cloro o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) comprenden un sexto grupo compuesto por los compuestos en los que **R2** representa un grupo -iPr o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) comprenden un séptimo grupo compuesto por los compuestos en los que **R2** representa un grupo -ciclopropilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) comprenden un octavo grupo compuesto por los compuestos en los que **R3** representa un grupo -heterocicloalquilo(C₄-C₇) con nitrógeno como heteroátomo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de

- un grupo -alquilo(C₁-C₄) que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo hidroxilo, grupo -alquilo(C₁-C₂), un átomo de flúor, grupo -alcoxi(C₁-C₂), un grupo nitrilo, un grupo -C(O)O(C₁-C₃) o un grupo -cicloalquilo(C₃-C₅) que está sin sustituir o sustituido con uno o más átomos de flúor,
- un grupo -cicloalquilo(C₃-C₆), que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos -alquilo(C₁-C₂) o
- un grupo heterociclopropilo.

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Todos estos subgrupos considerados individualmente o en combinación forman parte de la descripción.

Entre los compuestos de fórmula (I), se pueden citar en particular los siguientes compuestos:

- 1 (R)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida
- 2 2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(tiazol-5-il)acetamida
- 3 N-((R)-1-((S)-2-hidroxipropil)piperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 4 (R)-N-(1-ciclopropilpiperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 5 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-2-(2-cloro-8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida
- 6 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-2-(2-cloro-8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-ciclopropilpiperidin-3-il)acetamida
- 7 2-(2-cloro-8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(tiazol-5-il)acetamida
- 8 (R)-2-(2-bromo-8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida
- 9 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-2-(8-isopropil-2-metil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida
- 10 formiato de (R)-2-(2-cloro-8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-ciclobutilpiperidin-3-il)acetamida
- 11 formiato de (R)-N-(1-ciclobutilpiperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 12 N-(benzo[d]tiazol-6-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida

- 13 (R)-2-(2-cloro-8-ciclopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-ciclopropilpiperidin-3-il)acetamida
- 14 (R)-N-(1-isobutilpiperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 15 N-(benzo[d]tiazol-5-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 16 2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)acetamida
- 17 (R)-N-(1-(ciclopentilmetil)piperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 18 compuesto de N-((3R)-1-((2,2-difluorociclopropil)metil)piperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida con formaldehído
- 19 compuesto de (R)-N-(1-(2-hidroxietil)piperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida con formaldehído
- 20 (R)-N-(1-ciclobutilpiperidin-3-il)-2-(8-ciclopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 21 (R)-2-(8-ciclopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-ciclopropilpiperidin-3-il)acetamida
- 22 2-(8-ciclopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-((R)-1-((S)-2-hidroxipropil)piperidin-3-il)acetamida
- 23 formiato de (R)-N-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 24 formiato de (R)-2-(8-ciclopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida
- 25 formiato de N-((R)-1-ciclobutilpiperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)propanamida
- 26 formiato de N-((R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)propanamida
- 27 formiato de 2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-metil-1H-indazol-6-il)acetamida

- 28 formiato de (R)-N-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 29 formiato de (R)-2-(2-cloro-8-(metoximetil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-ciclobutilpiperidin-3-il)acetamida
- 30 formiato de (R)-2-(2-cloro-8-(metoximetil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-ciclopropilpiperidin-3-il)acetamida
- 31 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-2-(2-bromo-8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-ciclobutilpiperidin-3-il)acetamida
- 32 (R)-N-(1-ciclobutilpiperidin-3-il)-2-(8-(metoximetil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 33 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-N-(1-ciclopropilpiperidin-3-il)-2-(8-(metoximetil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 34 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(2-cloro-8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(5,5-difluoro-1-metilpiperidin-3-il)acetamida
- 35 N-(5,5-difluoro-1-metilpiperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 36 formiato de (R)-N-(1-(2-fluoroetil)piperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 37 formiato de N-(1-(terc-butil)piperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 38 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il)acetamida
- 39 2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(quinuclidin-3-il)acetamida
- 40 (R)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-(oxetan-3-il)piperidin-3-il)acetamida
- 41 formiato de (R)-N-(1-(3-fluoropropil)piperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 42 (R)-N-(1-acetilpiperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida

- 43 formiato de (R)-N-(1-((3,3-difluorociclobutil)metil)piperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 44 N-((R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il)-2-(8-(1-idroxietyl)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 45 (R)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-3-il)acetamida
- 46 2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-metil-2-oxopiperidin-4-il)acetamida
- 47 2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)acetamida
- 48 2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-[(3R)-1-isopropil-3-piperidil]acetamida
- 49 N-[(3R)-1-ciclopentil-3-piperidil]-2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)acetamida
- 50 N-((R)-1-ciclobutilpiperidin-3-il)-2-(8-(1-idroxietyl)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 51 N-((R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il)-2-(8-(1-idroxietyl)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 52 (R)-N-(1-ciclopropilpiperidin-3-il)-2-(8-(2-idroxiopropan-2-il)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 53 2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-(2-metilpirazol-3-il)acetamida
- 54 2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-(1-metilpirazol-3-il)acetamida
- 55 N-[(1-terc-butil-5-oxo-pirrolidin-3-il)metil]-2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)acetamida
- 56 2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-(3-piridil)acetamida
- 57 2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-[rac-(3R)-1-(2,2-dimetilciclobutil)-3-piperidil]acetamida

- 58 2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-(2-piridil)acetamida
- 59 2-(4-bromo-12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-(1-terc-butil-3-piperidil)acetamida
- 60 N-[(3R)-1-ciclopropil-3-piperidil]-2-(12-etil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)acetamida
- 61 N-[(3R)-1-ciclopropilazepan-3-il]-2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)acetamida
- 62 2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-[(3R)-1-metilazepan-3-il]acetamida
- 63 2,2,2-trifluoroacetato de N-(1-ciclopropil-5,5-difluoropiperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 64 2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-((3R)-1-(1-metoxipropan-2-il)piperidin-3-il)acetamida
- 65 2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)acetamida
- 66 2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-pirimidin-4-il-acetamida
- 67 2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-(4-piridil)acetamida
- 68 2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-(6-metil-3-piridil)acetamida
- 69 2-(12-etil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-[(3R)-1-[(2S)-2-hidroxiopropil]-3-piperidil]acetamida
- 70 N-(5-fluoropirimidin-4-il)-2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)acetamida
- 71 2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-[(3R)-1-(1-metilciclopentil)-3-piperidil]acetamida
- 72 N-[(3R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il]-2-(9-oxo-12-propil-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)acetamida

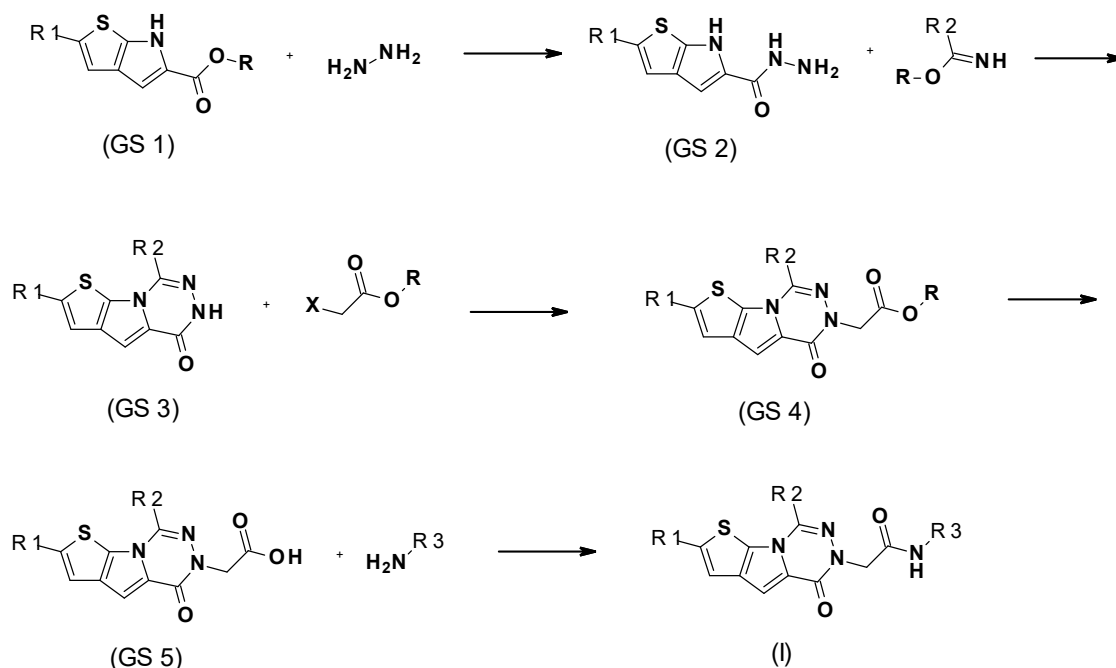
- 73 2-(12-etil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-[(3R)-1-metil-3-piperidil]acetamida
- 74 N-[3-(acetamidometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il]-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 75 N-[(3R)-1-(cianometil)piperidin-3-il]-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 76 N-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 77 N-[(3R)-1-(2-cianoetil)piperidin-3-il]-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 78 N-[(3R)-1-[(2R)-2-hidroxipropil]piperidin-3-il]-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 79 N-[(3R)-1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piperidin-3-il]-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 80 2-metil-2-[3-[[2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetil]amino]piperidin-1-il]propanoato de etilo
- 81 N-((R)-1-ciclobutilpiperidin-3-il)-2-(8-(1-hidroxietil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 82 N-[(1R,4R)-2-metil-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-6-il]-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 83 N-(2-metil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida
- 84 2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-pirimidin-5-ilacetamida
- 85 2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-(2-oxo-4-piperidil)acetamida
- 86 N-(1-ciclopropilpirrolidin-3-il)-2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)acetamida
- 87 2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-[rac-(3R)-1-terc-butilpirrolidin-3-il]acetamida
- 88 clorhidrato de N-[(1S,4R)-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-6-il]-2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-

il)acetamida

De acuerdo con la presente divulgación, los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar mediante el siguiente proceso.

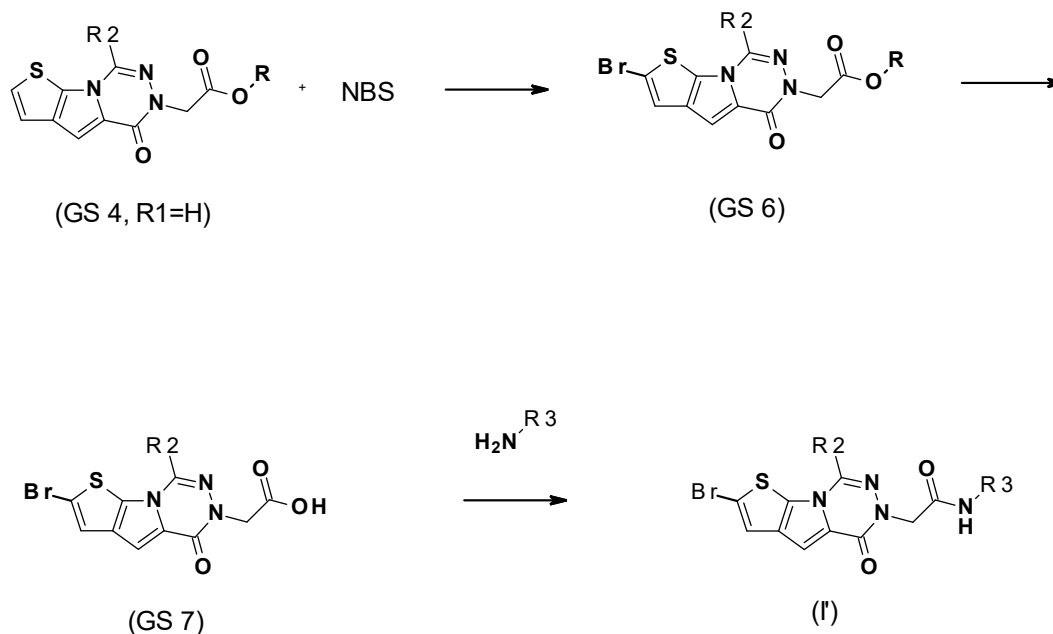
A menos que se mencione lo contrario, R es un grupo alquilo, X es un átomo de halógeno y R₁ a R₃ son los definidos anteriormente.

ESQUEMA DE REACCIÓN 1 (para R₁ = H, Cl, Me)



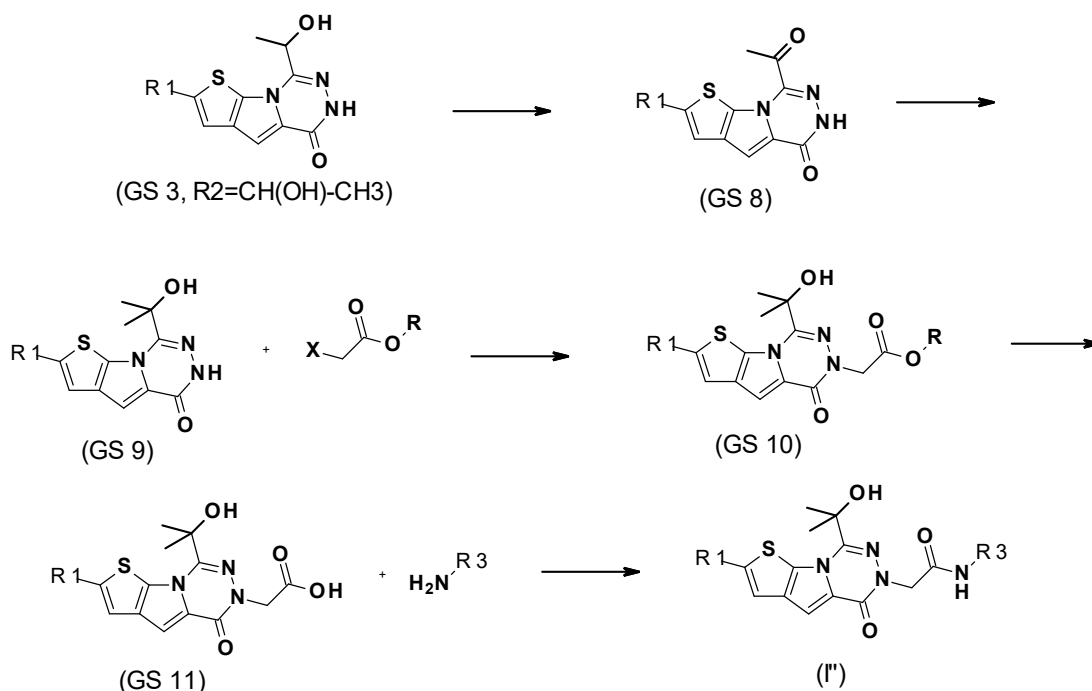
Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar mediante el Esquema de reacción 1 donde un éster tienopirrolcarboxílico bicíclico (GS 1) se transforma con hidrazina para proporcionar el análogo de carboxihidrazida (GS 2). Posteriormente (GS 2) se hace reaccionar con una sal clorhidrato de un imidato, donde R₂ es alquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo o hidroxialquilo, seguido de la adición de una base tal como tBuOK para obtener después de la ciclación triazinona (GS 3). (GS 3) después se alquila con haloacetato de alquilo usando una base como K₂CO₃ proporcionando éster (GS 4), que luego se saponifica usando una base acuosa para dar ácido (GS 5), seguido de un acoplamiento con una amina apropiada H₂N-R₃ utilizando métodos estándar conocidos como EDC/HOBT en presencia de Et₃N, o HATU con DIPEA, para proporcionar un compuesto de fórmula general (I).

ESQUEMA DE REACCIÓN 2 (para $R_1 = \text{Br}$)



Los compuestos de la presente divulgación con $R_1 = \text{Br}$ pueden prepararse mediante el esquema de reacción 2 donde el éster intermedio en el que $R_1 = \text{H}$ (GS 4, $R_1 = \text{H}$) se hace reaccionar con un agente bromado como NBS para obtener el derivado bromado correspondiente (GS 6), que después se saponifica usando una base acuosa para obtener el ácido carboxílico (GS 7), seguido de un acoplamiento con una amina apropiada $\text{H}_2\text{N}-\text{R}_3$ utilizando métodos estándar conocidos como EDC/HOBT en presencia de Et_3N , o HATU con DIPEA para proporcionar un compuesto de fórmula general (I').

ESQUEMA DE REACCIÓN 3 (para $R_2 = C(OH)(CH_3)_2$)



Se aplica una secuencia de reacción modificada del esquema 1 para $R_2 = C(OH)(CH_3)_2$. Los compuestos de fórmula general (I), donde R_2 es 2-hidroxipropan-2-ilo, se pueden preparar mediante el esquema de reacción 4 donde la estructura general (GS 3 con $R_2 = CH(OH)-CH_3$) se oxida con métodos estándar como la oxidación de Swern o la oxidación de Dess-Martin para proporcionar una cetona (GS 8) que participa en una reacción de Grignard usando, por ejemplo, $MeMgCl$ para obtener (GS 9). Este intermedio posteriormente se alquila con haloacetato de alquilo usando una base como K_2CO_3 para dar éster (GS 10), que después se saponifica al ácido carboxílico correspondiente (GS 11), seguido de un acoplamiento con una amina apropiada H_2N-R_3 utilizando métodos estándar conocidos como EDC/HOBT en presencia de Et_3N , o HATU con DIPEA para proporcionar un compuesto de fórmula general (I'').

En los siguientes esquemas, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su método de preparación, están disponibles comercialmente o se describen en la bibliografía, o bien pueden prepararse según métodos que se describen en la misma o que son conocidos por los expertos en la materia.

Se utilizan las siguientes abreviaturas y fórmulas empíricas:

ACN	acetonitrilo
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DCM	diclorometano
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
DIPEA	diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et ₂ O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
Et ₃ N	triethylamina
EtOH	etanol
FA	ácido fórmico
HATU	Hexafluorofosfato de azabenzotriazol tetrametil uronio
HOBT	hidroxibenzotriazol
HCl	ácido clorhídrico
IL 1b	Interleucina 1 beta
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
MeOH	metanol
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
Na ₂ S ₂ O ₃	tiosulfato de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
TMSO	trimetilsililoxi
P ₂ O ₅	pentóxido de fósforo
tBuOK	tercbutilato de potasio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

TNF- α	factor de necrosis tumoral- α
ta	temperatura ambiente
Tr	tiempo de retención
°C	grados Celsius
ml	mililitro(s)
mmol	milimol(es)
min	minuto(s)
μ mol	micromol(es)
μ l	microlitro(s)
h	hora(s)

Los ejemplos que se proporcionan a continuación describen la preparación de ciertos compuestos de acuerdo con la presente divulgación. Estos ejemplos no son limitativos y simplemente ilustran la presente divulgación. Los números de los compuestos ilustrativos coinciden con los proporcionados en la lista de compuestos anterior y la tabla de valores de Cl_{50} , que ilustra las estructuras químicas y propiedades físicas de algunos compuestos según la presente divulgación.

En las tablas:

NMR: los espectros de resonancia magnética de protones (^1H NMR), como se describe a continuación, se registran a 400 MHz o 500 MHz en DMSO- d_6 , utilizando el pico de DMSO- d_6 como referencia. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm). Las señales observadas se expresan de la siguiente manera: s = singlete; d = doblete; t = triplete; m = multiplete o br s = singlete ancho; br m = multiplete ancho.

LCMS: Las características de LCMS, como se describen a continuación, indican los diferentes métodos analíticos de cromatografía de líquidos de alta resolución utilizados.

Compuestos finales de LCMS:

Método A:

UPLC/SQD de System Waters; ionización: electronebulización en modo positivo y/o negativo (ES+/-)

Columna: ACQUITY CORTECS C18+ 1.7 μ m 2.1x50 mm; Temperatura de la columna: 40 °C; Flujo: 1.0 ml/min; Disolventes: A = H₂O (0.1 % de ácido fórmico); B = ACN (0.1 % de ácido fórmico)

Gradiente:

(min)	% A	% B
0	98	2
2.00	0	100
2.60	0	100
2.70	98	2
3.00	98	2

Método B:

UPLC/SQD2 de System Waters; ionización: electronebulización en modo positivo y/o negativo (ES+/-) Columna: ACQUITY CSH C18+ 1.7 μ m 2.1x50 mm; Temperatura de la columna: 60 °C; Flujo: 1.0 ml/min; Disolventes: A = H₂O (0.1 % de ácido fórmico); B = ACN (0.1 % de ácido fórmico)

Gradiente:

(min)	% A	% B
0	97	3
2.10	0	100
2.45	0	100
2.50	97	3

Método C:

UPLC/SQD de System Waters; ionización: electronebulización en modo positivo y/o negativo (ES+/-)

Columna: ACQUITY CORTECS C18+ 1.7 μ m 2.1x50 mm; Temperatura de la columna: 40 °C; Flujo: 1.0 ml/min; Disolventes: A = H₂O (0.1 % de ácido fórmico); B = ACN (0.1 % de ácido fórmico)

Gradiente:

(min)	% A	% B
0	98	2
1.00	98	2
7.50	0	100

9.20 0 100

9.30 98 2

Método D:

XeVo – Qtof de System Waters; ionización: electronebulización en modo positivo y/o negativo (ES+)

Columna: ACQUITY CSH C18+ 1.7 μ m 2.1x100 mm; Temperatura de la columna: 45 °C; Flujo: 0.5 ml/min; Disolventes: A = H₂O (0.1 % de ácido fórmico); B = ACN (0.1 % de ácido fórmico)

Gradiente:

(min) % A % B

0 95 5

0.3 95 5

4.00 0 100

4.60 0 100

5.30 95 5

LCMS, intermedios

Métodos E y F:

LC-MS: sistema Waters UPLC Hclass/SQD2; ionización: electronebulización en modo positivo y/o negativo (ES +/-); Columna: Cortecs uplc C18 1.6 μ m 2.1x50 mm; Temperatura de la columna: 55 °C; Flujo: 0.8 ml/min; Disolventes: A = H₂O (0.1 % de ácido fórmico); B = ACN (0.1 % de ácido fórmico)

Gradiente:

Método E (2 min):

(min) % A % B

0 95 5

1.00 50 50

1.30 0 100

1.45 0 10

1.75 98 2

2.00 98 2

Método F (3 min):

(min) % A % B

0 98 2

2.50 0 100

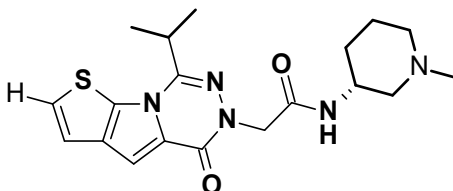
2.90 0 100

2.95 98 2

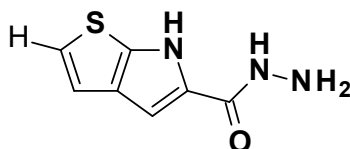
3.00 98 2

Los resultados de la espectrometría de masas se presentan como la relación entre masa y carga.

Ejemplo 1; (R)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N- (1-metilpiperidin-3-il)acetamida



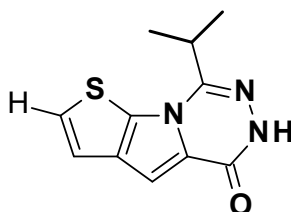
Int. 1: 6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carbohidrazida



A una solución de 6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxilato de metilo (15.45 mmol, 2.8 g) en 15 ml de MeOH, se le añade solución de hidrazina (50-60% en agua) (61.13 mmol, 6 ml) y esta mezcla se calienta a reflujo durante la noche. Después de enfriar la solución, el precipitado formado se filtra, se lava con Et₂O y se seca al vacío. El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido blanco (2.56 g, rendimiento del 91 %).

LCMS (método E): Tr = 0.61 min; MS m/z [M+H]⁺ 182

Int. 2: 8-isopropiltieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-5(6H)-ona

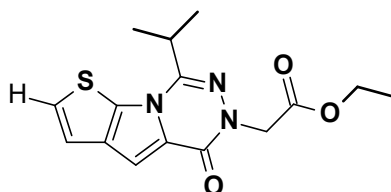


En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carbohidrazida (1.55 g, 8.55 mmol) en 20 ml de DMF se le añade clorhidrato de 2-metilpropanimidoato de metilo (1.46 g, 10.26 mmol). Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Luego, se añade tBuOK sólido (2.15 g, 18.82 mmol) y la mezcla resultante se agita en un baño de aceite precalentado a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta 0 °C, se añaden 70 ml de agua y la mezcla se acidifica con HCl (1 M) hasta pH 5. El precipitado formado se filtra

y se lava con agua y EtOAc/CH₂Cl₂ (9/1). El sólido obtenido se lava con pentano y se seca al vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido beige (1.0 g, rendimiento del 50 %).

LCMS (método E): Tr = 1.21 min; MS m/z [M+H]⁺ 234

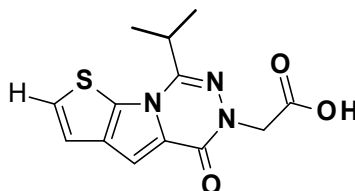
Int. 3: 2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetato de etilo



En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 8-isopropiltieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-5(6H)-ona (717 mg, 3.07 mmol) en 10 ml de DMF se le añade K₂CO₃ (637 mg, 4.61 mmol), seguido de una adición gota a gota de yodoacetato de etilo (557 µl, 4.61 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Luego, la mezcla se diluye con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc (del 0 % al 50 %) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (620 mg, rendimiento del 63 %).

LCMS (método E): Tr = 1.46 min; MS m/z [M+H]⁺ 320

Int. 4: Ácido 2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acético

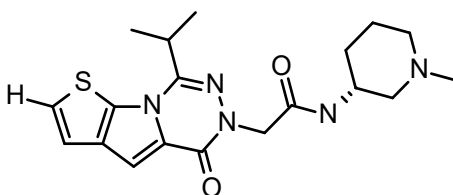


A una solución de 2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetato de etilo (620 mg, 1.94 mmol) en 20 ml de dioxano se le añade una solución de NaOH (1 M) (2.91 ml, 2.91 mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche.

La mezcla se acidifica con HCl (1 M). El precipitado formado se filtra y se lava con agua y pentano. Después de secar durante la noche al vacío en presencia de P_2O_5 , el compuesto del título se obtiene en forma de un sólido blanco (433 mg, rendimiento del 77 %).

LCMS (método E): Tr = 1.22 min; MS m/z $[M+H]^+$ 292

Ej. 1: (R)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N- (1-metilpiperidin-3-il)acetamida



En atmósfera de nitrógeno, a una suspensión de diclorhidrato de (3R)-1-metilpiperidin-3-amina (22 mg, 113 μ mol) y 2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acético (30 mg, 103 μ mol) en 2 ml de DMF se le añade DIPEA (54 μ l, 0.31 mmol), seguido de HATU (51 mg, 134 μ mol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla en bruto se purifica mediante cromatografía de fase inversa, columna Waters SunFire PrepC18 OBD de 30 x 100 mm, con agua que contiene un 0.1 % de HCO_2H con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 80 % en 18 min. Después de evaporar a presión reducida y secar durante la noche, se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (24 mg, rendimiento del 60 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.24 (m, 1 H), 1.35 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 1.48 (qd, J=10.2, 3.9 Hz, 1 H), 1.62 - 1.72 (m, 2 H), 1.92 (m, 1 H), 2.02 (m, 1 H), 2.21 (s, 3H), 2.57 (m, 1 H), 2.71 (m, 1 H), 3.37 (m, 1 H), 3.77 (m, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 7.32 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.58 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H)

LCMS $[M+H]^+$ = 388; Tr = 0.65; Método A

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga al procedimiento anterior, utilizando las aminas apropiadas:

Ej. N. o	Nombre	NMR	LCM S Tr (min)	LCM S [M+H] +	LCMS Métod o Analíti co
2	2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(tiazol-5-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.36 (d, J=6.5 Hz, 6 H), 3.39 (sept, J=6.5 Hz, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 7.33 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.60 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 8.60 (s a, 1 H), 11.54 (s a, 1 H)	1.06	374	A
3	N-((R)-1-((S)-2-hidroxipropil)piperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.0 (d, J=6.1 Hz, 3 H), 1.35 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 1.64 (m, 1 H), 1.71 - 1.85 (m, 2 H), 2.96 - 3.20 (m, 2 H) 3.35 (m, 1 H), 3.87 - 4.08 (m, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 4.97 (s a, 1 H), 7.32 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.59 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.04 (br d, J=6.4 Hz, 1 H)	0.69	432	A
4	(R)-N-(1-ciclopropilpiperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.74 - 0.99 (m, 4 H), 1.36 (d, J=6.7 Hz, 6 H), 1.46 (m, 1 H), 1.64 (m, 1 H), 1.75 - 2.00 (m, 2 H), 2.89 (m, 2 H), 3.04 (m, 1 H), 3.37 (sept, J=6.7 Hz, 1 H), 3.45 (m, 2 H), 3.94 (m, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 7.32 (d, J=5.4 Hz, 1 H),	0.65	414	A

Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
		7.38 (s, 1 H), 7.59 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 8.29 (br d, J=6.7 Hz, 1 H), 9.06 (s a, 1 H)			
11	formiato de (R)-N-(1-ciclobutilpiperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.23 (br d, J=9 Hz, 1 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.40 - 2.00 (m, 12 H), 2.60 - 2.71 (m, 2 H), 3.21 - 3.37 (m, 1 H), 3.62 - 3.76 (m, 1 H), 4.55 (d, J=3 Hz, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.83 (br d, J=8 Hz, 1 H)	0.70	428	A
12	N-(benzo[d]tiazol-6-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.37 (d, J=7 Hz, 6 H), 3.36 - 3.47 (m, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 7.33 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.56 - 7.65 (m, 2 H), 8.03 (d, J=9 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=2 Hz, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 10.44 (s, 1 H)	1.21	424	A
14	(R)-N-(1-isobutilpiperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.77 (d, J=6 Hz, 6 H), 1.10 - 1.55 (m, 8 H), 1.59 - 2.12 (m, 7 H), 2.65 (br d, J=12	0.74	430	A

Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
	rolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	Hz, 2 H), 3.35 - 3.43 (m, 1 H), 3.69 - 3.79 (m, 1 H), 4.47 - 4.64 (m, 2 H), 7.29 - 7.40 (m, 2 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.73 (br d, J=8 Hz, 1 H)			
15	N-(benzo[d]tiazol-5-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.38 (d, J=7 Hz, 6 H), 3.37 - 3.47 (m, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 7.33 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.56 - 7.67 (m, 2 H), 8.09 (d, J=9 Hz, 1 H), 8.40 - 8.47 (m, 1 H), 9.37 (s, 1 H), 10.44 (s, 1 H)	1.28	424	A
16	2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.37 (d, J=7 Hz, 6 H), 3.34 - 3.44 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.78 (s, 2 H), 6.81 (d, J=9 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.60 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J=9, 3 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=3 Hz, 1 H), 10.15 (s, 1 H)	1.16	398	A
17	(R)-N-(1-(ciclopentilmetil)piridin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pir	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.09 (br dd, J=13, 7 Hz, 2 H), 1.27 - 1.52 (m, 12 H), 1.55 - 1.76 (m, 4 H), 1.98 - 2.09 (m, 2 H), 2.13 - 2.22 (m,	0.82	456	A

Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
	rolol[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	1 H), 2.29 - 2.48 (m, 2 H), 2.66 - 2.86 (m, 2 H), 3.27 - 3.38 (m, 1 H), 3.81 (s a, 1 H), 4.49 - 4.62 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.59 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.79 (s a, 1 H)			
18	compuesto de N-((3R)-1-((2,2-difluorociclopropil)metil)piperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolol[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida con formaldehído	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.08 - 1.30 (m, 2 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.42 - 1.59 (m, 2 H), 1.62 - 1.81 (m, 3 H), 1.86 - 2.07 (m, 2 H), 2.27 - 2.39 (m, 1 H), 2.53 - 2.69 (m, 2 H), 2.76 (br dd, J=16, 11 Hz, 1 H), 3.37 - 3.46 (m, 1 H), 3.76 (br d, J=9 Hz, 1 H), 4.50 - 4.57 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.87 (br d, J=8 Hz, 1 H)	0.70	464	A
19	Compuesto de (R)-N-(1-(2-hidroxietil)piperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolol[1,2-d][1,2,4]triazin-	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.19 - 1.31 (m, 1 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.41 - 1.52 (m, 1 H), 1.61 - 1.70 (m, 2 H), 1.99 (t a, J=10 Hz, 1 H), 2.04 - 2.14 (m, 1 H), 2.38 - 2.45 (m, 2 H), 2.62 - 2.69 (m,	0.61	418	A

Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
	6(5H)-il)acetamida con formaldehído	1 H), 2.73 - 2.80 (m, 1 H), 3.35 (br dd, J=13, 7 Hz, 1 H), 3.48 (t a, J=6 Hz, 2 H), 3.72 - 3.83 (m, 1 H), 4.55 (d, J=2 Hz, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=8 Hz, 1 H)			
23	formiato de (R)-N-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.98 (s, 6 H), 1.22 (br d, J=9 Hz, 1 H), 1.35 (br d, J=7 Hz, 6 H), 1.46 (br d, J=9 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J=9 Hz, 2 H), 2.06 - 2.21 (m, 4 H), 2.60 - 2.82 (m, 2 H), 3.39 - 3.51 (m, 1 H), 3.75 (s a, 1 H), 4.48 - 4.60 (m, 2 H), 7.29 - 7.39 (m, 2 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.73 (br d, J=8 Hz, 1 H)	0.65	446	A
25	formiato de N-((R)-1-ciclobutilpiperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)propanamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.14 - 1.29 (m, 1 H), 1.33 - 1.38 (m, 6 H), 1.41 - 1.78 (m, 12 H), 1.91 (dt, J=6, 3 Hz, 2 H), 2.54 - 2.61 (m, 1 H), 2.63 - 2.72 (m, 2 H), 3.33 - 3.39 (m, 1 H), 3.69 - 3.81 (m, 1 H), 5.32 (dd, J=7, 5 Hz, 1	0.75	442	A

Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
		H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.40 - 7.54 (m, 1 H), 7.58 (dd, J=5, 1 Hz, 1 H)			
26	formiato de N-((R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)propanamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.14 - 0.26 (m, 2 H), 0.30 - 0.40 (m, 2 H), 1.15 - 1.27 (m, 1 H), 1.28 - 1.42 (m, 7 H), 1.42 - 1.67 (m, 6 H), 1.90 - 2.15 (m, 2 H), 2.69 - 2.87 (m, 2 H), 3.33 - 3.39 (m, 1 H), 3.61 - 3.73 (m, 1 H), 5.30 (q, J=7 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (d, J=1 Hz, 1 H), 7.39 - 7.52 (m, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H)	0.72	428	A
27	formiato de 2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-metil-1H-indazol-6-il)acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.38 (d, J=7 Hz, 6 H), 3.38 - 3.50 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 4.85 (s, 2 H), 7.13 (dd, J=9, 2 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.61 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=9 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 10.39 (s, 1 H)	1.23	421	A

Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
28	formiato de (R)-N-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.08 - 0.19 (m, 2 H), 0.48 (dd, J=8, 2 Hz, 2 H), 0.85 (br d, J=5 Hz, 1 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 7 H), 1.54 (br d, J=11 Hz, 1 H), 1.69 - 1.77 (m, 2 H), 2.05 - 2.30 (m, 2 H), 2.38 - 2.44 (m, 2 H), 2.86 - 3.06 (m, 2 H), 3.26 - 3.40 (m, 1 H), 3.75 - 3.93 (m, 1 H), 4.52 - 4.58 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.95 (br d, J=8 Hz, 1 H)	0.70	428	A
35	N-(5,5-difluoro-1-metilpiperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.63 - 1.88 (m, 1 H), 1.95 (t, J=10 Hz, 1 H), 2.09 - 2.39 (m, 5 H), 2.70 - 3.00 (m, 2 H), 3.34 - 3.42 (m, 1 H), 3.91 - 4.06 (m, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.58 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.99 (d, J=8 Hz, 1 H)	0.74	424	A

Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
36	formiato de (R)-N-(1-(2-fluoroetil)piperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.18 - 1.51 (m, 8 H), 1.62 - 1.73 (m, 2 H), 1.90 - 2.08 (m, 2 H), 2.58 (t, J=5 Hz, 2 H), 2.63 - 2.73 (m, 2 H), 2.80 (dd, J=10, 3 Hz, 1 H), 3.70 - 3.79 (m, 1 H), 4.41 - 4.65 (m, 4 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.59 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=8 Hz, 1 H)	0.63	420	A
37	formiato de N-(1-(terc-butil)piperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.98 (s, 9 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 8 H), 1.67 (br d, J=10 Hz, 2 H), 1.97 - 2.25 (m, 2 H), 2.73 - 2.93 (m, 2 H), 3.46 - 3.56 (m, 1 H), 3.66 - 3.79 (m, 1 H), 4.48 - 4.63 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.58 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.77 (br d, J=8 Hz, 1 H)	0.67	430	A
38	2,2,2-trifluoroacetato de 2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-(2,2,2-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.16 - 1.30 (m, 1 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.39 - 1.53 (m, 1 H), 1.61 - 1.74 (m, 2 H), 2.18 (t, J=10 Hz, 1 H), 2.25 - 2.36 (m, 1 H), 2.70 -	1.25	456	A

Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
	trifluoroetil)piperidin-3-il)acetamida	2.80 (m, 1 H), 2.87 - 2.98 (m, 1 H), 3.12 - 3.26 (m, 2 H), 3.32 - 3.41 (m, 1 H), 3.72 (br d, J=9 Hz, 1 H), 4.49 - 4.64 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.85 (br d, J=8 Hz, 1 H)			
39	2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(quinuclidin-3-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.68 - 1.93 (m, 3 H), 2.01 - 2.12 (m, 2 H), 2.97 (br dd, J=13, 4 Hz, 1 H), 3.14 - 3.26 (m, 4 H), 3.36 - 3.45 (m, 1 H), 3.52 - 3.67 (m, 1 H), 4.13 (br d, J=5 Hz, 1 H), 4.57 - 4.67 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.59 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.41 (d, J=6 Hz, 1 H)	0.62	400	A
40	(R)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-(oxetan-3-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22(m, 1 H), 1.34 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.48 (m, 1 H), 1.63 - 1.77 (m, 3 H), 1.83 (t, J=10 Hz, 1 H), 2.41 - 2.47 (m, 1 H), 2.52 - 2.59 (m, 1 H), 3.38 (m, 2 H), 3.76 (m, 1 H),	1.02	N/A	B

Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
	il)piperidin-3-il)acetamida	4.38 (dt, J=9, 6 Hz, 2 H), 4.50 (td, J=6, 1 Hz, 2 H), 4.55 (d, J=2 Hz, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.59 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=8 Hz, 1 H)			
41	formiato de (R)-N-(1-(3-fluoropropil)piperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.20 - 1.50 (m, 8 H), 1.62 - 1.99 (m, 6 H), 2.32 - 2.44 (m, 2 H), 2.53 - 2.62 (m, 1 H), 2.66 - 2.73 (m, 1 H), 3.39 - 3.48 (m, 1 H), 3.70 - 3.78 (m, 1 H), 4.36 - 4.60 (m, 4 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.59 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=8 Hz, 1 H)	0.65	434	A
42	(R)-N-(1-acetilpiperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) Mezcla de Isómeros mayoritariamente 60% : δ ppm 1.25 (m, 1 H), 1.35 (m, 6 H), 1.39 - 1.58 (m, 2 H), 1.62 - 1.86 (m, 2 H), 1.92 - 1.98 (m, 3 H), 2.47 (m, 1 H), 3.16 (m, 1 H), 3.38 (m, 1 H), 3.53 - 3.70 (m, 2 H), 4.49 - 4.66 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (s,	1.38	N/A	B

Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
		1 H), 7.59 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=7 Hz, 1 H)			
43	formiato de (R)-N-(1-((3,3-difluorociclobutil)metil)piperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.18 - 1.31 (m, 1 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.45 (br dd, J=10, 3 Hz, 1 H), 1.61 - 1.71 (m, 2 H), 1.89 - 2.07 (m, 2 H), 2.13 - 2.38 (m, 3 H), 2.39 - 2.46 (m, 2 H), 2.52 - 2.73 (m, 4 H), 3.33 - 3.45 (m, 1 H), 3.70 - 3.78 (m, 1 H), 4.45 - 4.64 (m, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.81 (br d, J=8 Hz, 1 H)	0.72	478	A
45	(R)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-3-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.31 (d, J=8 Hz, 3 H), 1.34 (d, J=8 Hz, 3 H), 1.45 (m, 1 H), 1.61 (m, 1 H), 1.70 - 1.83 (m, 2 H), 2.62 - 2.76 (m, 2 H), 3.02 (m, 1 H), 3.12 (dd, J=12, 3 Hz, 1 H), 3.36 (m, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.88 (m, 1 H), 4.58 (q, J=15 Hz, 2 H), 6.41 (d, J=1 Hz, 1 H), 6.80 (d,	1.08	454	B

Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
		J=1 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.59 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=8 Hz, 1 H)			
46	2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-metil-2-oxopiperidin-4-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.36 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.69 - 1.79 (m, 1 H), 1.89 - 1.97 (m, 1 H), 2.16 (dd, J=17, 8 Hz, 1 H), 2.44 - 2.47 (m, 1 H), 2.81 (s, 3 H), 3.22 - 3.30 (m, 2 H), 3.36 - 3.46 (m, 1 H), 4.00 - 4.09 (m, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.59 (d, J=6 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=7 Hz, 1 H)	0.91	402	A
47	2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.74 - 1.91 (m, 2 H), 2.21 - 2.42 (m, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 3.10 (dd, J=12, 7 Hz, 1 H), 3.34 - 3.46 (m, 2 H), 4.04 - 4.13 (m, 1 H), 4.53 - 4.64 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=6 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=7 Hz, 1 H)	0.89	402	A

Ej. N. o	Nombre	NMR	LCM S Tr (min)	LCM S [M+H] +	LCMS Métod o Analíti co
48	2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.0.2,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-[(3R)-1-isopropil-3-piperidil]acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.11 (br d, J=5 Hz, 6 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 7 H), 1.60 (br d, J=10 Hz, 1 H), 1.81 (s a, 2 H), 2.47 - 2.58 (m, 2 H), 2.98 - 3.17 (m, 2 H), 3.24 - 3.30 (m, 1 H), 3.37 - 3.42 (m, 1 H), 3.91 (s a, 1 H), 4.52 - 4.63 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.59 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.05 (s a, 1 H)	0.66	416	A
49	N-[(3R)-1-ciclopentil-3-piperidil]-2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.0.2,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.35 (d, J=7 Hz, 14 H), 1.71 - 1.80 (m, 2 H), 1.84 (s a, 2 H), 2.18 - 2.44 (m, 2 H), 3.01 (br d, J=13 Hz, 3 H), 3.34 - 3.46 (m, 1 H), 3.84 (s a, 1 H), 4.52 - 4.62 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.59 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.98 (s a, 1 H)	0.71	442	A
53	2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.0.2,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.37 (d, J=7 Hz, 6 H), 3.33 - 3.44 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 4.82 (s, 2 H), 6.15 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.31 - 7.35 (m,	0.99- 1.02	371	A

Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
	10-il)-N-(2-metilpirazol-3-il)acetamida	2 H), 7.36 - 7.43 (m, 1 H), 7.59 (d, J=5 Hz, 1 H), 10.12 (s, 1 H)			
54	2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.0.2,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-(1-metilpirazol-3-il)acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.36 (d, J=7 Hz, 6 H), 3.33 - 3.43 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 4.73 (s, 2 H), 6.39 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.54 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=6 Hz, 1 H), 10.60 (s, 1 H)	1.02	371	A
55	N-[(1-terc-butil-5-oxo-pirrolidin-3-il)metil]-2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.0.2,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)acetamida	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.29 (s, 9 H), 1.35 (dd, J=7, 2 Hz, 6 H), 1.90 - 2.02 (m, 1 H), 2.25 - 2.35 (m, 2 H), 3.03 - 3.15 (m, 3 H), 3.34 - 3.40 (m, 1 H), 3.45 (dd, J=10, 7 Hz, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=6 Hz, 1 H), 8.09 (t a, J=6 Hz, 1 H)	1.09	444	A
56	2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.0.2,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.37 (d, J=7 Hz, 6 H), 3.34 - 3.44 (m, 1 H), 4.82 (s, 2 H), 7.30 - 7.38 (m, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.60 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.01 (d, J=9 Hz, 1 H),	0.79	368	A

Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
	10-il)-N-(3-piridil)acetamida	8.29 (br d, J=4 Hz, 1 H), 8.73 (s a, 1 H), 10.37 (s, 1 H)			
57	2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.0.2,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-[rac-(3R)-1-(2,2-dimetilciclobutil)-3-piperidil]acetamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.85 - 0.98 (m, 2 H), 1.03 (br d, J=10 Hz, 3 H), 1.23 - 1.41 (m, 9 H), 1.43 - 1.87 (m, 6 H), 2.41 - 2.70 (m, 6 H), 3.33 - 3.41 (m, 1 H), 3.76 (s a, 1 H), 4.49 - 4.61 (m, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=3 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=6 Hz, 1 H)	0.75	456	A
58	2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.0.2,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-(2-piridil)acetamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.36 (d, J=7 Hz, 6 H), 3.36 - 3.42 (m, 1 H), 4.86 (s, 2 H), 7.12 (ddd, J=7, 5, 1 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.60 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.75 - 7.87 (m, 1 H), 8.00 (br d, J=8 Hz, 1 H), 8.29 - 8.42 (m, 1 H), 10.75 (s, 1 H)	1.10	368	A

Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
61	N-[(3R)-1-ciclopropilazepan-3-il]-2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.0.2,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)acetamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -0.05 - 0.05 (m, 2 H), 0.13 (dd, J=6, 1 Hz, 2 H), 1.15 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.18 - 1.53 (m, 6 H), 1.66 - 1.71 (m, 1 H), 2.38 - 2.51 (m, 3 H), 2.64 (dd, J=13, 4 Hz, 1 H), 3.17 (spt, J=7 Hz, 1 H), 3.57 - 3.64 (m, 1 H), 4.28 - 4.39 (m, 2 H), 7.12 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.38 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.44 (br d, J=8 Hz, 1 H)	0.64	428	A
62	2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.0.2,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-[(3R)-1-metilazepan-3-il]acetamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.42 - 1.64 (m, 5 H), 1.69 - 1.75 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.43 (dd, J=13, 8 Hz, 1 H), 2.50 - 2.53 (m, 2 H), 2.63 (dd, J=13, 4 Hz, 1 H), 3.30 - 3.41 (m, 1 H), 3.84 - 3.91 (m, 1 H), 4.53 - 4.58 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.85 (br d, J=8 Hz, 1 H)	0.64	402	A

Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
63	2,2,2-trifluoroacetato de N-(1-ciclopropil-5,5-difluoropiperidin-3-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.25 - 0.36 (m, 2 H), 0.39 - 0.48 (m, 2 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.73 - 1.89 (m, 2 H), 2.14 - 2.27 (m, 2 H), 2.52 - 2.68 (m, 1 H), 2.89 - 3.03 (m, 2 H), 3.33 - 3.42 (m, 1 H), 3.89 (s, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.59 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=8 Hz, 1 H)	1.26	450	A
64	2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-((3R)-1-(1-metoxipropan-2-il)piperidin-3-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.90 (d, J=7 Hz, 3 H), 1.22 (m, 1 H), 1.36 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.42 (m, 1 H), 1.58 - 1.72 (m, 2 H), 2.05 - 2.29 (m, 2 H), 2.61 (m, 1 H), 2.69 - 2.79 (m, 2 H), 3.13 - 3.22 (m, 4 H), 3.34 - 3.41 (m, 2 H), 3.69 (m, 1 H), 4.48 - 4.62 (m, 2 H), 7.33 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.59 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J=8, 3 Hz, 1 H)	1.07	446	B
65	2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.36 (d, J=7 Hz, 6 H), 3.33 - 3.41 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.81 (s, 2 H), 7.05 -	1.07	398	A

Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
	6(5H)-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)acetamida	7.13 (m, 2 H), 7.33 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.60 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=6 Hz, 1 H), 10.57 (s, 1 H)			
66	2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.0.2,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-pirimidin-4-il-acetamida	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.36 (d, J=7 Hz, 6 H), 3.35 - 3.43 (m, 1 H), 4.90 (s, 2 H), 7.33 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.60 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J=6, 1 Hz, 1 H), 8.66 (d, J=6 Hz, 1 H), 8.91 (d, J=1 Hz, 1 H), 11.22 (s a, 1 H)	1.03	369	A
67	2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.0.2,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-(4-piridil)acetamida	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.36 (d, J=7 Hz, 2 H), 3.35 - 3.44 (m, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 7.33 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.57 - 7.61 (m, 3 H), 8.46 (d, J=6 Hz, 2 H), 10.66 (s, 1 H)	0.67	368	A
68	2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.0.2,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.36 (d, J=7 Hz, 6 H), 2.45 (s, 3 H), 3.37 - 3.42 (m, 1 H), 4.81 (s, 2 H), 7.30 - 7.35 (m, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.60 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.95	0.72	382	A

Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
	10-il)-N-(6-metil-3-piridil)acetamida	(dd, J=8, 2 Hz, 1 H), 8.66 - 8.68 (m, 1 H), 10.38 (s a, 1 H)			
70	N-(5-fluoropirimidin-4-il)-2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.0.2],6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.37 (d, J=7 Hz, 6 H), 3.45 - 3.61 (m, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 7.33 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.60 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.82 (dd, J=7, 3 Hz, 2 H), 11.08 (s, 1 H)	1.02	387	A
71	2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.0.2],6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-[(3R)-1-(1-metilciclopentil)-3-piperidil]acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.85 (s, 3 H), 1.21 - 1.34 (m, 3 H), 1.37 (dd, J=7, 1 Hz, 6 H), 1.39 - 1.55 (m, 7 H), 1.55 - 1.69 (m, 2 H), 2.13 (t, J=9 Hz, 1 H), 2.26 (t, J=10 Hz, 1 H), 2.58 (m, 1 H), 2.72 (m, 1 H), 3.45 (m oculto, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 4.46 - 4.66 (m, 2 H), 7.33 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.60 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.62 (br d, J=8 Hz, 1 H)	0.73	456	A
74	N-[3-(acetamidometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il]-2-(8-isopropil-5-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.80 (s, 3 H), 1.84 (s, 6 H), 3.11 - 3.26 (m, 2 H), 3.35 (m,	0.98	428	A

Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
	oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	1 H), 4.48 (s, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.58 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.72 (t, J=6 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H)			
75	N-[(3R)-1-(cianometil)piperidin-3-il]-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.13 - 1.30 (m, 1 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.50 (m, 1 H), 1.65 - 1.79 (m, 2 H), 2.04 (t a, J=10 Hz, 1 H), 2.14 (t, J=11 Hz, 1 H), 2.62 (m, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 3.38 (m, 1 H), 3.73 (d, J=4 Hz, 2 H), 3.81 (m, 1 H), 4.55 (d, J=2 Hz, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=8 Hz, 1 H)	1.06	413	A
76	N-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.69 (m, 1 H), 2.03 - 2.30 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.56 - 2.65 (m, 2 H), 2.82 - 2.91 (m, 2 H), 3.26 - 3.31 (m oculto, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 4.55 (d, J=3 Hz, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=6 Hz, 1 H), 8.29 (br d, J=7 Hz, 1 H)	0.60	374	A

Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
77	N-[(3R)-1-(2-cianoetil)piperidin-3-il]-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.23 (m, 1 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.49 (m, 1 H), 1.59 - 1.79 (m, 2 H), 1.82 - 2.09 (m, 2 H), 2.31 - 2.90 (m parcialmente oculto, 6 H), 3.35 - 3.49 (m parcialmente oculto, 1 H), 3.76 (s a, 1 H), 4.48 - 4.61 (m, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.86 (s a, 1 H)	0.64	427	A
78	N-[(3R)-1-[(2R)-2-hidroxipropil]piperidin-3-il]-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.01 (d, J=6 Hz, 3 H), 1.28 (m, 1 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.57 (m, 1 H), 1.63 - 1.75 (m, 2 H), 2.08 - 3.01 (m parcialmente oculto, 7 H), 3.40 (m, 1 H), 3.74 - 3.92 (m, 2 H), 4.46 - 4.65 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (s,	0.60	432	A

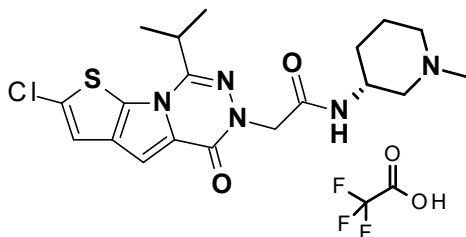
Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
		1 H), 7.59 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.96 (br d, J=8 Hz, 1 H)			
79	N-[(3R)-1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piperidin-3-il]-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.92 (s, 6 H), 1.24 (m, 1 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.45 (m, 1 H), 1.65 (d, J=9 Hz, 2 H), 2.17 (br dd, J=11, 9 Hz, 1 H), 2.26 - 2.34 (m, 1 H), 2.71 (m, 1 H), 2.85 (m, 1 H), 3.31 - 3.42 (m parcialmente oculto, 3 H), 3.71 - 3.78 (m, 2 H), 4.47 - 4.63 (m, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=8 Hz, 1 H)	2.55	446	C
80	etil-2-metil-2-[3-[[2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetil]amino]piperidin-1-il]propanoato	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.13 - 1.20 (m, 9 H), 1.25 (m, 1 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.43 (m, 1 H), 1.55 - 1.76 (m, 2 H), 2.02 (t, J=10 Hz, 1 H), 2.15 (t, J=10 Hz, 1 H), 2.67 (m, 1 H), 2.79(m, 1 H), 3.36 (spt, J=6 Hz, 1 H), 3.67 (m, 1 H), 4.03 (q, J=7 Hz, 2 H), 4.48 - 4.61 (m, 2 H),	0.84	488	A

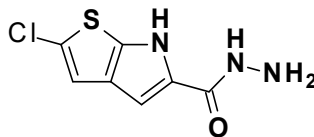
Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
		7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.74 (br d, J=8 Hz, 1 H)			
82	N-[(1R,4R)-2-metil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-il]-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.81 (m, 1 H), 1.27 (d, J=10 Hz, 1 H), 1.36 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.57 (m, 1 H), 1.88 (m, 1 H), 2.19 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.30 - 2.37 (m, 2 H), 2.69 (d, J=9 Hz, 1 H), 2.89 (s a, 1 H), 3.94 (m, 1 H), 4.53 - 4.68 (m, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.72 (br d, J=8 Hz, 1 H)	0.62	400	A
83	N-(2-metil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.34 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.96 - 2.07 (m, 2 H), 2.17 - 2.30 (m, 3 H), 2.31 - 2.38 (m, 2 H), 3.13 - 3.22 (m, 2 H), 3.28 (s a, 2 H), 3.37 (m, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.36 (s,	0.63	400	A

Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
		1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=8 Hz, 1 H)			
84	2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-pirimidin-5-ilacetamida	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.37 (d, J=7 Hz, 6 H), 3.40 (spt, J=7 Hz, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 7.33 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.60 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.99 (s, 2 H), 10.63 (s a, 1 H)	0.97	369	A
85	2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.0.2,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-(2-oxo-4-piperidil)acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.35 (dd, J=7, 2 Hz, 6 H), 1.70 - 1.88 (m, 2 H), 2.03 - 2.27 (m, 2 H), 3.02 - 3.13 (m, 1 H), 3.24 - 3.32 (m, 1 H), 3.55 - 3.61 (m, 1 H), 3.89 - 4.05 (m, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 7.32 (dd, J=5, 1 Hz, 1 H), 7.37 (d, J=3 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.06 (t a, J=6 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=7 Hz, 1 H)	2.86-2.91	388	C
86	N-(1-ciclopropilpirrolidin-3-il)-2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.59 - 1.06 (m, 4 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.72 - 2.27 (m, 2 H), 2.75 - 3.76	0.63	400	A

Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
	triazatriciclo[6.4.0.0.2,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)acetamida	(m, 5 H), 4.25 - 4.48 (m, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.59 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.39 (s a, 1 H), 9.65 (s a, 1 H)			
87	2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.0.2,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-[rac-(3R)-1-terc-butilpirrolidin-3-il]acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.09 (s, 9 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.57 - 1.73 (m, 1 H), 1.98 - 2.14 (m, 1 H), 2.52 - 2.62 (m, 1 H), 2.71 - 2.83 (m, 1 H), 2.84 - 2.95 (m, 1 H), 3.04 (br dd, J=10, 7 Hz, 1 H), 3.30 - 3.43 (m, 1 H), 4.15 - 4.28 (m, 1 H), 4.50 - 4.60 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=6 Hz, 1 H), 8.24 (br d, J=7 Hz, 1 H)	0.66	416	A

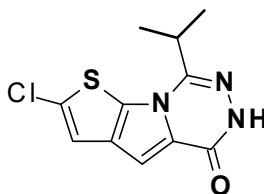
Ejemplo 5; 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-2-(2-cloro-8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida



Int. 5: 2-cloro-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carbohidrazida

A una solución de 2-cloro-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxilato de metilo (1.5 g, 6.96 mmol) en 10 ml de MeOH, se le añade hidrazina (1.31 ml, 20.87 mmol) y esta mezcla se calienta a reflujo durante la noche. Después de enfriar la solución, el precipitado formado se filtra, se lava con éter y se seca al vacío. El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido beige (1.39 g, rendimiento del 92 %).

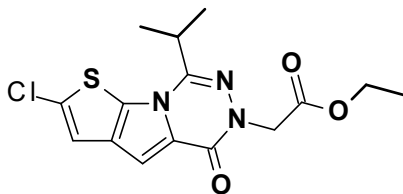
LCMS (método F): Tr = 1.14 min; MS m/z [M+H]⁺ 216/218

Int. 6: 2-cloro-8-isopropiltieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-5(6H)-ona

En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 2-cloro-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carbohidrazida (1.39 g, 6.45 mmol) en 20 ml de DMF se le añade clorhidrato de 2-metilpropanimidoato de metilo (1.10 g, 7.73 mmol). Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se añade tBuOK sólido (2.15 g, 18.82 mmol) y la mezcla resultante se agita en un baño de aceite precalentado a 90 °C durante 24 h. Después de enfriar a 0 °C, la solución se acidifica a pH 5 con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. El precipitado formado se filtra y purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc (del 10 % al 50 %) proporcionando el compuesto del título (750 mg, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido marrón.

LCMS (método F): Tr = 1.82 min; MS m/z [M+H]⁺ 268/270

Int. 7: 2-(2-cloro-8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetato de etilo

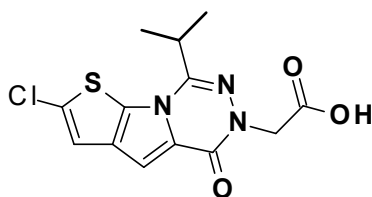


En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 2-cloro-8-isopropiltieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-5(6H)-ona (750 mg, 2.80 mmol) en 20 ml de DMF se le añade K_2CO_3 (581 mg, 4.20 mmol), seguido de una adición gota a gota de yodoacetato de etilo (508 μ l, 4.20 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 h.

La mezcla de reacción se diluye con agua y luego se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y después con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc (del 10 % al 30 %) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (800 mg, rendimiento del 80 %).

LCMS (método F): Tr = 2.18 min; MS m/z $[M+H]^+$ 354/356

Int. 8: ácido 2-(2-cloro-8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acético

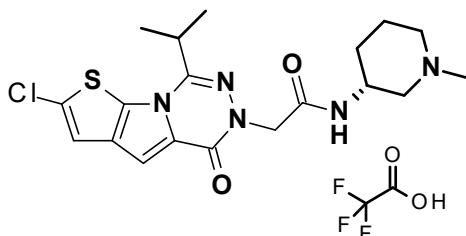


A una solución de 2-(2-cloro-8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetato de etilo (808 mg, 2.28 mmol) en 20 ml de dioxano se le añade una solución de NaOH (1 M) (6.85 ml, 6.85 mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche.

La mezcla se acidifica con HCl (1 M). El precipitado formado se filtra y se lava con agua y pentano. Después de secar durante la noche al vacío en presencia de P_2O_5 , el compuesto del título se obtiene en forma de un sólido blanco (613 mg, rendimiento del 82 %).

LCMS (método F): Tr = 1.84 min; MS m/z [M+H]⁺ 326/328

Ej. 5: 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-2-(2-cloro-8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida



En atmósfera de nitrógeno, a una suspensión de diclorhidrato de (3R)-1-metilpiperidin-3-amina (73 mg, 368 µmol) y ácido 2-(2-cloro-8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acético (100 mg, 307 µmol) en 2 ml de DMF se le añade DIPEA (268 µl, 1.53 mmol), seguido de HATU (175 mg, 460 µmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Se añaden unas gotas de TFA y la solución resultante se purifica mediante cromatografía de capa inversa en columna Waters SunFire PrepC18 OBD 30 x 100 mm, con agua que contiene un 0.1 % de TFA con un gradiente de acetonitrilo del 20 al 80 % en 18 min.

Después de evaporar a presión reducida y secar durante la noche, se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido (116 mg, rendimiento del 71 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.24 - 1.50 (m, 7 H), 1.67 (m, 1 H), 1.79 - 1.95 (m, 2 H), 2.64 (m, 1 H), 2.73 - 2.89 (m, 1 H), 3.22 (sept, J=6.6 Hz, 1H), 3.32 - 3.46 (m, 4 H), 3.94 (m, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 8.26 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 9.54 (s a, 1 H)

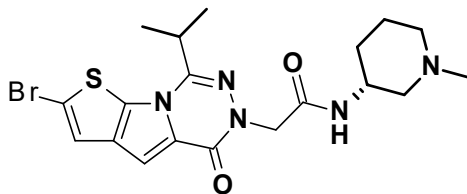
LCMS [M+H]⁺ = 422; Tr = 0.76; Método A

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga al procedimiento anterior, utilizando las aminas apropiadas:

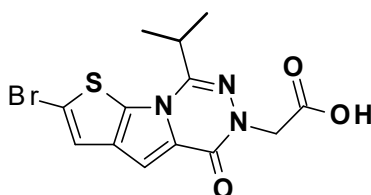
Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr(min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
6	2,2,2-trifluoroacetato de (R)-2-(2-cloro-8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirr olo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-ciclopropilpiperidin-3-il)acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.76 - 1.01 (m, 4 H), 1.34 (d, J=6.7, 6 H), 1.45 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.75 - 1.99 (m, 2 H), 2.89 (m, 2 H), 3.05 (m, 1 H), 3.23 (sept, J=6.7, 1 H), 3.46 (m, 2 H), 3.92 (m, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 8.30 (br d, J=7.3 Hz, 1 H), 9.02 (s a, 1 H)	0.80	448	A
7	2-(2-cloro-8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirr olo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(tiazol-5-il)acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.34 (d, J=6.5 Hz, 6 H), 3.24 (sept, J=6.5 Hz, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.64 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 8.60 (s a, 1 H), 11.55 (s, 1 H)	1.27	408	A

Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr(min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
10	formiato de (R)-2-(2-cloro-8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirr olo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-ciclobutilpiperidin-3-il)acetamida	1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.17 - 1.26 (m, 1 H), 1.33 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.38 - 1.46 (m, 1 H), 1.54 - 1.77 (m, 8 H), 1.92 (br d, J=6 Hz, 2 H), 2.60 - 2.68 (m, 3 H), 3.19 - 3.25 (m, 1 H), 3.67 - 3.74 (m, 1 H), 4.53 - 4.58 (m, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.82 (br d, J=8 Hz, 1 H)	0.83	462	A
34	2,2,2-trifluoroacetato de 2-(2-cloro-8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirr olo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(5,5-difluoro-1-metilpiperidin-3-il)acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.34 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.81 - 2.08 (m, 2 H), 2.28 - 2.43 (m, 4 H), 2.59 - 2.80 (m, 3 H), 3.19 - 3.33 (m, 1 H), 4.12 (s a, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 8.32 (br d, J=3 Hz, 1 H)	0.89	458	A

Ejemplo 8; (R)-2-(2-bromo-8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida



Int. 9: ácido 2-(2-bromo-8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acético

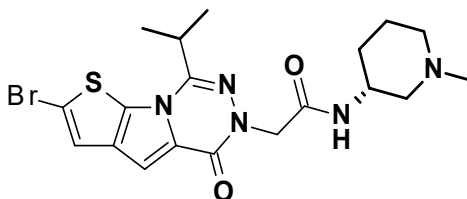


En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetato de etilo (260 mg, 814 μmol) en 10 ml de CHCl_3 se le añade 1 ml de ácido acético y NBS (159 mg, 896 μmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añade una solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1 M) y la mezcla se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a presión reducida.

El residuo obtenido se disuelve en 10 ml de THF y 1 ml de MeOH y se añaden 0.5 ml de una solución de NaOH (1 N). La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 h, posteriormente la mezcla se acidifica con una solución de HCl (1 N) seguido de extracción con EtOAc, se seca sobre Na_2SO_4 y después se filtra y se concentra. El ácido correspondiente se obtiene en forma de un sólido blanco (270 mg, rendimiento del 89 %).

LCMS (método E): Tr = 1.43 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370/372

Ej. 8: (R)-2-(2-bromo-8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida



En atmósfera de nitrógeno, a una suspensión de diclorhidrato de (3*R*)-1-metilpiperidin-3-amina (74 mg, 375 μ mol) y ácido 2-(2-bromo-8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acético (126 mg, 340 μ mol) en 2 ml de DMF se le añade DIPEA (180 μ l, 1.03 mmol), seguido de HATU (168 mg, 442 μ mol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla en bruto se purifica mediante cromatografía de capa inversa, columna Waters SunFire PrepC18 OBD de 30 x 100 mm, con agua que contiene un 0.1 % de HCO₂H con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 80 % en 18 min. Después de evaporar a presión reducida y secar durante la noche, se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido (51 mg, rendimiento del 32 %).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 1.39 (m, 1 H), 1.66 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.91 (m, 1 H), 2.63 (m, 1 H), 2.78 - 2.89 (m, 4 H), 3.23 (sept, J=6.8 Hz, 1 H), 3.41 (m, 2 H), 3.94 (m, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 7.33 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 8.25 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 9.45 (s a, 1 H)

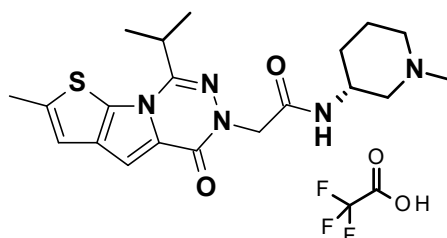
LCMS [M+H]⁺ = 466/468; Tr = 0.76; Método A

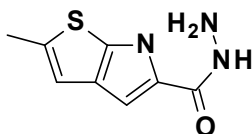
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga al procedimiento anterior, utilizando las aminas apropiadas

Ej · N. o	Nombre	NMR	LCM S Tr (min)	LCMS [M+H] +	LCMS Métod o Analíti co
31	2,2,2-trifluoroacetato de (R)-2-(2-bromo-8- isopropil-5- oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1, 2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)- N-(1-ciclobutilpiperidin-3- il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.33 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.43 (br dd, J=13, 4 Hz, 1 H), 1.59 - 1.81 (m, 3 H), 1.83 - 1.98 (m, 2 H), 2.08 - 2.22 (m, 4 H), 2.39 - 2.46 (m, 1 H), 2.57 - 2.70 (m, 1 H), 3.19 - 3.34 (m, 3 H),	2.86	506	A

		3.68 (q, J=8 Hz, 1 H), 3.84 - 4.01 (m, 1 H), 4.52 - 4.65 (m, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 8.28 (d, J=8 Hz, 1 H), 9.49 (br d, J=7 Hz, 1 H)			
59	2-(4-bromo-12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-(1-terc-butil-3-piperidil)acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.06 (s, 9 H), 1.20 - 1.38 (m, 7 H), 1.43 - 1.54 (m, 1 H), 1.67 - 1.77 (m, 2 H), 2.15 (t a, J=10 Hz, 1 H), 2.24 - 2.38 (m, 1 H), 2.88 - 3.02 (m, 2 H), 3.22 (spt, J=7 Hz, 1 H), 3.71 - 3.88 (m, 1 H), 4.50 - 4.61 (m, 2 H), 7.33 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.90 (br d, J=8 Hz, 1 H)	0.80	508	A

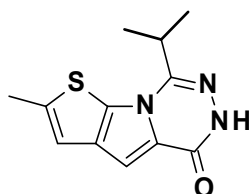
Ejemplo 9; 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-2-(8-isopropil-2-metil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida



Int. 10: 2-metil-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carbohidrazida

De manera similar a la síntesis de 6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carbohidrazida, a partir de 2-metil-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxilato de etilo (300 mg, 1.43 mmol) e hidrazina (0.270 ml, 4.3 mmol), se obtienen 150 mg (rendimiento del 53 %) del compuesto del título en forma de un sólido.

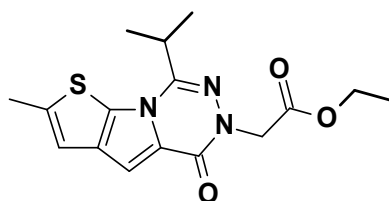
LCMS (método E): Tr = 0.96 min; MS m/z [M+H]⁺ 196

Int. 11: 8-isopropil-2-metiltieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-5(6H)-ona

En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 2-metil-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carbohidrazida (100 mg, 512 µmol) en 5 ml de DMF se le añade clorhidrato de 2-metilpropanimidoato de metilo (87 mg, 615 µmol).

Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añade tBuOK sólido (115 mg, 1.02 mmol) y la mezcla resultante se agita en un baño de aceite precalentado a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla se acidifica con HCl (1 N) a pH 5. El precipitado formado se filtra, se lava con agua y se seca al vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido violeta. (110 mg, rendimiento del 86 %).

LCMS (método E): Tr = 1.33 min; MS m/z [M+H]⁺ 248

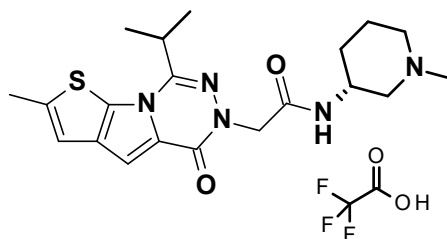
Int. 12: 2-(8-isopropil-2-metil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetato de etilo

En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 8-isopropil-2-metiltieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-5(6H)-ona (110 mg, 445 μmol) en 5 ml de DMF se le añade K_2CO_3 (92 mg, 667 μmol), seguido de una adición gota a gota de yodoacetato de etilo (81 μl , 667 μmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 12 h.

La mezcla de reacción se diluye con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y luego se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y luego con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc (del 10 % al 100 %) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (71 mg, rendimiento del 48 %)

LCMS (método E): Tr = 1.57 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 334

Ej. 9: 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-2-(8-isopropil-2-metil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida



A una solución de 2-(8-isopropil-2-metil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetato de etilo (71 mg, 213 μmol) en 2 ml de dioxano y 5 ml de H_2O se le añade NaOH sólido (26 mg, 639 μmol). La solución se agita a temperatura ambiente durante la noche.

La mezcla se acidifica con HCl (1 N) y después se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra al vacío. En atmósfera de nitrógeno, el residuo se solubiliza en 5 ml de DMF y luego se añade a la solución diclorhidrato de (3R)-1-metilpiperidin-3-amina (50 mg, 256 μmol), DIPEA (149 μl , 852 μmol) y HATU (1221 mg, 319 μmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 h. La solución resultante se purifica mediante cromatografía de capa inversa en columna Waters SunFire PrepC18 OBD 30 x

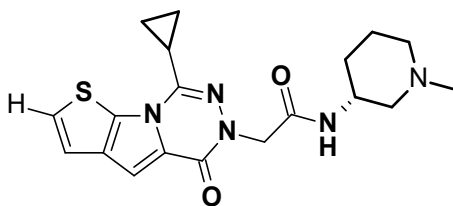
100 mm, con agua que contiene un 0.1 % de TFA con un gradiente de acetonitrilo del 20 al 80 % en 18 min.

Después de evaporar a presión reducida y secar durante la noche, se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (35 mg, rendimiento del 32 %).

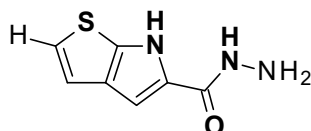
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34 (d, J=7 Hz, 7 H), 1.66 (br d, J=14 Hz, 1 H), 1.80 - 1.94 (m, 2 H), 2.58 (d, J=1 Hz, 3 H), 2.63 (br d, J=10 Hz, 1 H), 2.77 - 2.85 (m, 4 H), 3.26 - 3.36 (m, 3 H), 3.89 - 3.99 (m, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 7.03 (d, J=1 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 8.24 (d, J=8 Hz, 1 H)

LCMS [M+H]⁺ = 402; Tr = 0.71; Método A

Ejemplo 24; (R)-2-(8-ciclopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida

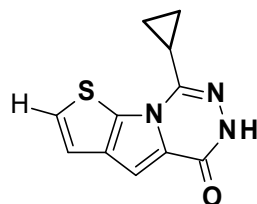


Int. 1: 6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carbohidrazida



A una solución de 6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxilato de metilo (4 g, 22.07 mmol) en 100 ml de EtOH se le añade solución de hidrazina (35 % en agua) (24.7 ml, 176.59 mmol) y esta mezcla se calienta a reflujo durante la noche. Después de enfriar la solución, el precipitado formado se filtra, se lava con éter y se seca al vacío. El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco (3.4 g, rendimiento del 85%).

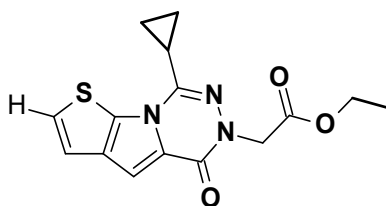
LCMS (método F): Tr = 1.15 min; MS m/z [M+H]⁺ 181.2

Int. 13: 8-ciclopropiltieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-5(6H)-ona

En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 6H-tien[2,3-b]pirrol-5-carbohidrazida (1 g, 5.52 mmol) en 40 ml de DMF se le añade clorhidrato de ciclopropanocarboximidato de metilo (945 mg, 6.62 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h.

Luego se añade tBuOK sólido (1.26 g, 11.04 mmol) y la mezcla resultante se agita en un Dry-syn precalentado (90 °C) durante 1 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc y se lava con solución acuosa de NaHCO₃ al 10 %. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida proporcionando el producto del título (490 mg, rendimiento del 38 %).

LCMS (método F): Tr = 1.41 min; MS m/z [M+H]⁺ 232.2

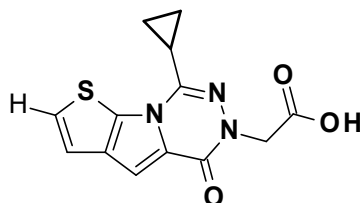
Int. 14: 2-(8-ciclopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetato de etilo

En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 8-ciclopropiltieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-5(6H)-ona (490 mg, 2.12 mmol) en 5 ml de DMF se le añade Cs₂CO₃ (828 mg, 2.54 mmol), seguido de una adición gota a gota de yodoacetato de etilo (557 µl, 4.61 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Luego, la mezcla se diluye con agua y se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc (del 5% al 40%)

proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (500 mg, rendimiento del 77%).

LCMS (método F): Tr = 1.79 min; MS m/z [M+H]⁺ 318.4

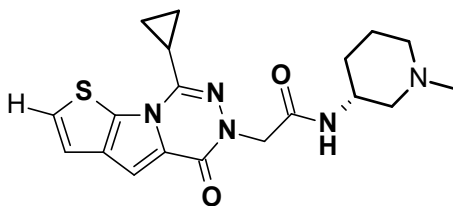
Int. 15: Ácido 2-(8-ciclopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acético



A una solución de 2-(8-ciclopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetato de etilo (650 mg, 2.14 mmol) en 15 ml de dioxano/MeOH (1/1) se le añade una solución de NaOH (1 M) (6.43 ml, 6.43 mmol). La solución resultante se agita durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidifica con HCl (1 M) y se extrae con DCM. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (500 mg, rendimiento del 80 %).

LCMS (método F): Tr = 1.47 min; MS m/z [M+H]⁺ 290.0

Ej. 24: (R)-2-(8-ciclopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)acetamida



En atmósfera de nitrógeno, a una suspensión de clorhidrato de (R)-1-metilpiperidin-3-amina (38 mg, 331 μmol) y ácido 2-(8-ciclopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acético (80 mg, 277 μmol) en 5 ml de DMF se le añade DIPEA (241 μl, 1.38 mmol), seguido de HATU (126 mg, 331 μmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Se añade EtOAc a la mezcla y la solución se lava dos veces con agua y luego con una solución acuosa de HCl (1 M) y dos veces con salmuera. La capa

orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de capa inversa usando el sistema Gilson GX271, CSH 50x250 mm, columna de 5 µm (Waters^{MT}), con agua/ácido fórmico (0.1 % v/v) con un gradiente de ACN/FA (0.1 % v/v) del 18 al 50 % en 25 min, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6 mg, rendimiento del 5.2 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.99 - 1.06 (m, 2 H), 1.10 - 1.25 (m, 3 H), 1.46 (br d, J=7 Hz, 1 H), 1.65 (br d, J=9 Hz, 2 H), 1.83 (t a, J=10 Hz, 1 H), 1.95 (t a, J=10 Hz, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.30 - 2.42 (m, 1 H), 2.50 (d, J=2 Hz, 1 H), 2.62 - 2.72 (m, 1 H), 3.70 - 3.78 (m, 1 H), 4.46 - 4.54 (m, 2 H), 7.29 - 7.34 (m, 2 H), 7.57 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.86 (br d, J=8 Hz, 1 H)

LCMS [M+H]⁺ = 386; Tr = 0.56; Método A

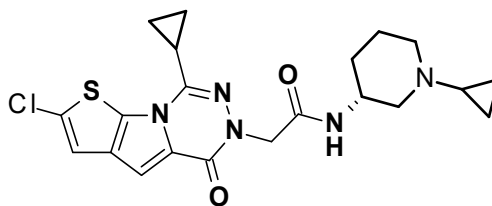
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga al procedimiento anterior, utilizando las aminas apropiadas:

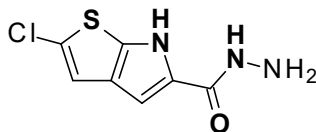
Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
20	(R)-N-(1-ciclobutilpiperidin-3-il)-2-(8-ciclopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.92 - 1.27 (m, 5 H), 1.04 - 1.04 (m, 1 H), 1.35 - 1.81 (m, 9 H), 1.86 - 2.02 (m, 2 H), 2.30 - 2.39 (m, 1 H), 2.57 - 2.67 (m, 2 H), 3.61 - 3.77 (m, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 7.30 - 7.34 (m, 2 H), 7.57 (d, J=5	0.62	426	A

		Hz, 1 H), 7.75 (d, J=8 Hz, 1 H)			
21	(R)-2-(8-ciclopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-ciclopropilpiperidin-3-il)acetamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.22 - 0.31 (m, 2 H), 0.39 (br d, J=6 Hz, 2 H), 1.00 - 1.05 (m, 2 H), 1.11 - 1.26 (m, 3 H), 1.35 - 1.43 (m, 1 H), 1.58 - 1.70 (m, 3 H), 2.04 (s a, 1 H), 2.17 (s a, 1 H), 2.31 - 2.38 (m, 1 H), 2.71 (s a, 1 H), 2.85 (br d, J=9 Hz, 1 H), 3.62 - 3.69 (m, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.78 (br d, J=8 Hz, 1 H)	0.60	412	A

22	2-(8-ciclopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-((R)-1-((S)-2-hidroxipropil)piperidin-3-il)acetamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.98 - 1.06 (m, 5 H), 1.11 - 1.18 (m, 2 H), 1.21 - 1.30 (m, 1 H), 1.44 - 1.52 (m, 1 H), 1.65 (br d, J=9 Hz, 2 H), 1.99 - 2.15 (m, 2 H), 2.17 - 2.29 (m, 2 H), 2.31 - 2.40 (m, 1 H), 2.63 - 2.66 (m, 1 H), 2.71 (br d, J=9 Hz, 1 H), 3.70 - 3.81 (m, 2 H), 4.47 - 4.55 (m, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=8 Hz, 1 H)	0.57	429	A
----	---	---	------	-----	---

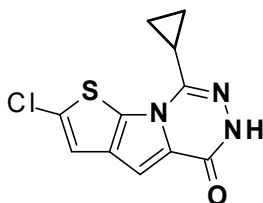
Ejemplo 13; (R)-2-(2-cloro-8-ciclopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-ciclopropilpiperidin-3-il)acetamida



Int. 5: 2-cloro-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carbohidrazida

A una solución de 2-cloro-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxilato de metilo (3.0 g, 13.91 mmol) en 60 ml de EtOH se le añade una solución de hidrato de hidrazina (35 % en agua) (7.78 ml, 55.65 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo durante la noche. Después de enfriar la solución, el precipitado formado se filtra, se lava con éter y se seca al vacío. El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido amarillo (3 g, rendimiento del 100 %).

LCMS (método F): Tr = 1.15 min; MS m/z [M+H]⁺ 216.0

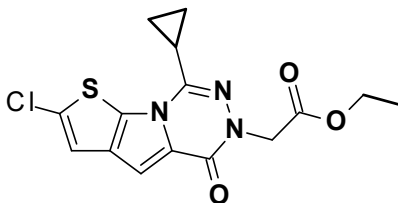
Int. 16: 2-Cloro-8-ciclopropiltieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-5(6H)-ona

En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 2-cloro-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carbohidrazida (500 mg, 2.32 mmol) en 10 ml de DMF se le añade clorhidrato de ciclopropanocarboximidato de metilo (1.10 g, 7.73 mmol). Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h.

Luego se añade tBuOK sólido (531 mg 4.64 mmol) y la mezcla resultante se agita en un Dry-syn precalentado a 90 °C durante 18 h. Después de enfriar a 0 °C, la solución se acidifica a pH 5 con una solución de HCl (1 M) y el precipitado formado se filtra, se aclara con agua y después con DCM, y se seca a presión reducida en presencia de P₂O₅ proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón. (250 mg, rendimiento del 40 %).

LCMS (método F): Tr = 1.70 min; MS m/z [M+H]⁺ 266.0

Int. 17: 2-(2-cloro-8-ciclopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetato de etilo

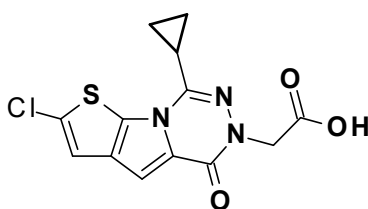


En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 2-cloro-8-ciclopropiltieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-5(6H)-ona (650 mg, 2.45 mmol) en 15 ml de DMF se le añade K_2CO_3 (406 mg, 2.94 mmol) seguido de una adición gota a gota de yodoacetato de etilo (641 mg, 2.94 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a presión reducida.

El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc (del 5 % al 50 %) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (250 mg, rendimiento del 29 %).

LCMS (método F): Tr = 2.04 min; MS m/z $[M+H]^+$ 352.1

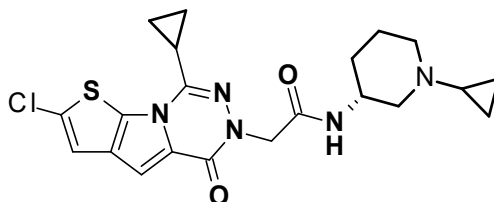
Int. 18: ácido 2-(2-cloro-8-ciclopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acético



A una solución de 2-(2-cloro-8-ciclopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetato de etilo (220 mg, 0.625 mmol) en 10 ml de dioxano/MeOH (1/1) se le añade una solución de NaOH (1 M) (1.88 ml, 1.88 mmol) y la solución resultante se agita durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidifica con HCl (1 M) y se extrae con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (202 mg, rendimiento del 74 %).

LCMS (método F): Tr = 1.72 min; MS m/z [M+H]⁺ 324.0

Ej. 13: (R)-2-(2-cloro-8-ciclopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-ciclopropilpiperidin-3-il)acetamida



En atmósfera de nitrógeno, a una suspensión de clorhidrato de (R)-1-ciclopropilpiperidin-3-amina (33 mg 185 µmol) y ácido 2-(2-cloro-8-ciclopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acético (50 mg, 154 µmol) en 3 ml de DMF se le añade DIPEA (134 µl, 772 µmol), seguido de HATU (71 mg, 185 µmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 h.

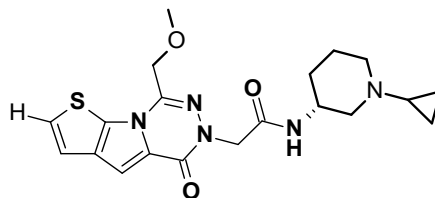
La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavan con una solución de HCl (1 M) y luego con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida.

El residuo se purifica mediante cromatografía de capa inversa usando el sistema Gilson GX271, CSH 50x250 mm, columna de 5 µm (Waters^{MT}), con agua/ácido fórmico (0.1 % v/v) con un gradiente de ACN/FA (0.1 % v/v) del 18 al 50 % en 25 min, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (30 mg, rendimiento del 44 %).

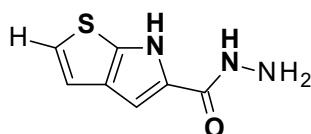
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.21 - 0.32 (m, 2 H), 0.35 - 0.42 (m, 2 H), 0.98 - 1.05 (m, 2 H), 1.11 - 1.27 (m, 3 H), 1.33 - 1.44 (m, 1 H), 1.56 - 1.70 (m, 3 H), 2.02 (t a, J=10 Hz, 1 H), 2.15 (t a, J=10 Hz, 1 H), 2.24 - 2.39 (m, 1 H), 2.67 - 2.74 (m, 1 H), 2.84 (br dd, J=10, 3 Hz, 1 H), 3.60 - 3.69 (m, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.78 (br d, J=8 Hz, 1 H)

LCMS [M+H]⁺ = 446; Tr = 0.73; Método A

Ejemplo 33; (*R*)-*N*-(1-ciclopropilpiperidin-3-il)-2-(8-(metoximetil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida



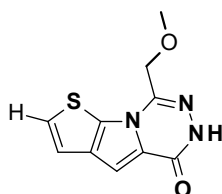
Int. 1: 6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carbohidrazida



A una solución de 6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol-5-carboxilato de metilo (4 g, 22.07 mmol) en 100 ml de EtOH se le añade solución de hidrazina (35 % en agua) (24.7 ml, 176.59 mmol) y esta mezcla se calienta a reflujo durante la noche. Después de enfriar la solución, el precipitado formado se filtra, se lava con éter y se seca al vacío. El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco (3.4 g, rendimiento del 85%).

LCMS (método F): Tr = 1.15 min; MS *m/z* [M+H]⁺ 181.2

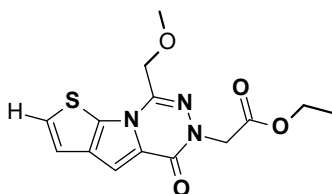
Int. 19: 8-(metoximetil)tieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-5(6H)-ona



En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol-5-carbohidrazida (500 mg, 2.76 mmol) en 20 ml de DMF se le añade clorhidrato de 2-metoxietanimidoato de etilo (524 mg, 3.31 mmol). Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se añade *t*BuOK sólido (632 mg 5.52 mmol) y la mezcla resultante se agita en Dry-syn precalentado a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar a 0 °C, se añade agua y la mezcla se acidifica con HCl (1 M) a pH 5. El precipitado formado se filtra, se lava con agua y se seca a presión reducida en presencia de P₂O₅ proporcionando el producto del título en forma de un sólido amarillo blando (303 mg, rendimiento del 46 %).

LCMS (método F): Tr = 1.27 min; MS m/z [M+H]⁺ 236.0

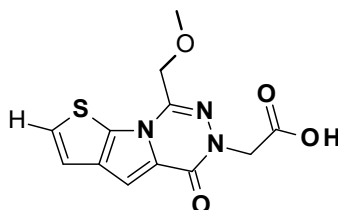
Int. 20: 2-(8-(metoximetil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetato de etilo



En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 8-(metoximetil)tieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-5(6H)-ona (300 mg, 1.28 mmol) en 10 ml de DMF se le añade K₂CO₃ (267 mg, 1.91 mmol), seguido de una adición gota a gota de yodoacetato de etilo (238 µl, 1.91 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y luego se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y luego con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida proporcionando 450 mg de un aceite que participa directamente en la siguiente etapa.

LCMS (método F): Tr = 1.64 min; MS m/z [M+H]⁺ 322.3

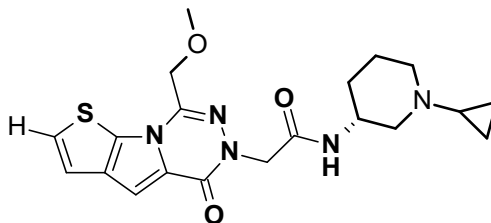
Int. 21: Ácido 2-(8-(metoximetil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acético



A una solución de 2-(8-(metoximetil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetato de etilo (450 mg, 1.40 mmol) en 20 ml de dioxano y 20 ml de MeOH se le añade una solución de NaOH (1 M) (4.2 ml, 4.2 mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidifica con HCl (1 M). El precipitado formado se filtra y se lava con agua y pentano. Después de secar durante la noche al vacío en presencia de P₂O₅, el compuesto del título se obtiene en forma de un sólido blanco (270 mg, rendimiento del 65 %).

LCMS (método F): Tr = 1.33 min; MS m/z [M+H]⁺ 294.0

Ej. 33: (R)-N-(1-ciclopropilpiperidin-3-il)-2-(8-(metoximetil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida



En atmósfera de nitrógeno, a una suspensión de clorhidrato de (R)-1-ciclopropilpiperidin-3-amina (65 mg, 368 μmol) y ácido 2-(8-(metoximetil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acético (90 mg, 307 μmol) en 5 ml de DMF se le añade DIPEA (268 μl, 1.53 mmol) seguido de HATU (140 mg, 368 μmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Se añaden unas gotas de TFA y el residuo se purifica mediante cromatografía de capa inversa usando el sistema Gilson GX271, CSH 50x250 mm, columna de 5 μm (Waters^{MT}), agua/ácido fórmico (0.1 % v/v) con un gradiente de ACN/FA (0.1 % v/v) del 18 al 50 % en 25 min, para proporcionar después de la liofilización el compuesto del título en forma de un polvo blanco (20 mg, rendimiento del 12 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.69 - 0.97 (m, 4 H), 1.35 - 2.04 (m, 4 H), 2.82 - 3.15 (m, 3 H), 3.44 (s, 5 H), 3.81 - 4.01 (m, 1 H), 4.53 - 4.75 (m, 4 H), 7.27 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.56 (d, J=6 Hz, 1 H), 8.36 (br d, J=4 Hz, 1 H)

LCMS [M+H]⁺ = 416; Tr = 0.52; Método A

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga al procedimiento anterior, utilizando la amina adecuada

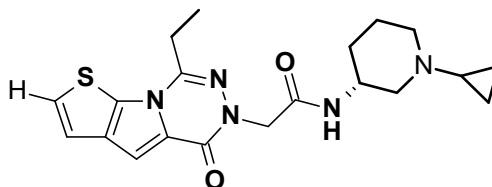
Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
32	(R)-N-(1-ciclobutylpiperidin-3-il)-2-(8-(metoximetil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.96 - 2.36 (m, 13 H), 2.73 - 3.05 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 3.74 - 3.89 (m, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 7.27 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.56 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.90 - 8.11 (m, 1 H)	0.55	430	A

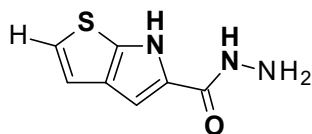
A partir de 2-cloro-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carbohidrazida, se sintetizaron los siguientes ejemplos de forma análoga al procedimiento anterior:

Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
29	formiato de (R)-2-(2-cloro-8-(metoximetil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-ciclobutylpiperidin-3-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.14 - 1.26 (m, 1 H), 1.36 - 1.46 (m, 1 H), 1.52 - 1.81 (m, 7 H), 1.86 - 1.98 (m, 2 H), 2.54 - 2.69 (m, 4 H), 3.44 (s, 3 H), 3.63 - 3.75 (m, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.65 (s,	0.69	464	A

		2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.90 (d, J=8 Hz, 1 H)			
30	formiato de (R)-2-(2-cloro-8-(metoximetil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)-N-(1-ciclopropilpiperidin-3-il)acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.27 (s a, 2 H), 0.39 (br d, J=6 Hz, 2 H), 1.13 - 1.47 (m, 2 H), 1.60 (s a, 3 H), 1.96 - 2.22 (m, 2 H), 2.63 - 2.94 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 3.56 - 3.72 (m, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.89 (br d, J=7 Hz, 1 H)	0.67	450	A

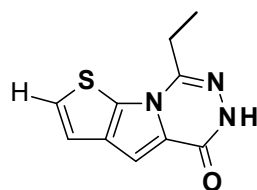
Ejemplo 60; (R)-N-(1-ciclopropilpiperidin-3-il)-2-(8-(etil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida



Int. 1: 6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carbohidrazida

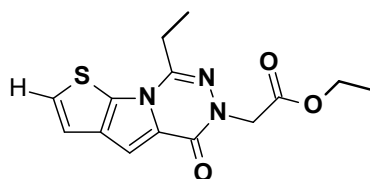
A una solución de 6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol-5-carboxilato de metilo (4 g, 22.07 mmol) en 100 ml de EtOH se le añade solución de hidrazina (35 % en agua) (24.7 ml, 176.59 mmol) y esta mezcla se calienta a reflujo durante la noche. Después de enfriar la solución, el precipitado formado se filtra, se lava con éter y se seca al vacío. El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco (3.4 g, rendimiento del 85%).

LCMS (método F): Tr = 1.15 min; MS m/z [M+H]⁺ 181.2

Int 22: 8-(etil)tieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-5(6H)-ona

En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrol-5-carbohidrazida (1.0 g, 6.53 mmol) en 15 ml de DMF se le añade clorhidrato de propanocarboximidato de etilo (1.08 g, 7.83 mmol). Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se añade tBuOK sólido (1.50 g, 13.05 mmol) y la mezcla resultante se agita en un Dry-syn precalentado a 90 °C durante 1 h y media. Después de enfriar a 0 °C, se añade agua y la mezcla se acidifica con HCl (1 M) a pH 5. El precipitado formado se filtra, se lava con agua y se seca a presión reducida en presencia de P₂O₅ proporcionando el producto del título en forma de un sólido amarillo blando (1.2 g, rendimiento del 84 %).

LCMS (método F): Tr = 1.38 min; MS m/z [M+H]⁺ 220.1

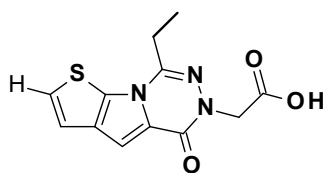
Int. 23: 2-(8-(etil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetato de etilo

En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 8-(etil)tieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-5(6H)-ona (1.2 g, 5.5 mmol) en 15 ml de DMF se le añade Cs_2CO_3 (7.1 g, 22 mmol), seguido de una adición gota a gota de yodoacetato de etilo (780 μl , 6.6 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 h.

La mezcla de reacción se diluye con agua y luego se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y luego con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a presión reducida para proporcionar 900 mg de un aceite que se usa sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LCMS (método F): Tr = 1.78 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306.2

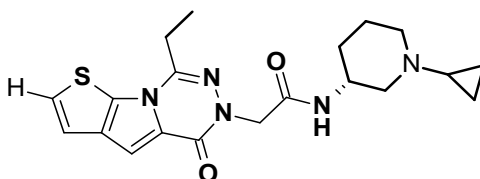
Int. 24: Ácido 2-(8-(etil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acético



A una solución de 2-(8-(etil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetato de etilo (900 mg, 2.95 mmol) en 6 ml de THF se le añade una solución de NaOH (1 M) (3 ml, 3 mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidifica con HCl (1 M). La capa orgánica se extrae con DCM, se concentra a presión reducida y el residuo se tritura con Et_2O y luego se filtra. Después de secar durante la noche al vacío en presencia de P_2O_5 , el compuesto del título se obtiene en forma de un sólido amarillo (830 mg, rendimiento del 100 %).

LCMS (método F): Tr = 1.42 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278.0

Ej. 60: (R)-N-(1-ciclopropilpiperidin-3-il)-2-(8-(etil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida



En atmósfera de nitrógeno, a una suspensión de clorhidrato de (*R*)-1-ciclopropilpiperidin-3-amina (46 mg, 216 μ mol) y ácido 2-(8-(etil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acético (50 mg, 180 μ mol) en 5 ml de ACN se le añade DIPEA (157 μ l, 0.900 mmol) seguido de HATU (82 mg, 216 μ mol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y media. Después de la evaporación a presión reducida, el residuo se purifica mediante cromatografía de capa inversa usando el sistema Gilson GX271, CSH 50x250 mm, columna de 5 μ m (Waters^{MT}), agua/ácido fórmico (0.1 % v/v) con un gradiente de ACN/FA (0.1 % v/v) del 14 al 45 % en 20 min, para proporcionar después de la liofilización el compuesto del título en forma de un polvo blanco (10 mg, rendimiento del 14 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.20 - 0.29 (m, 2 H), 0.34 - 0.42 (m, 2 H), 1.19 - 1.43 (m, 5 H), 1.55 - 1.71 (m, 3 H), 2.04 (t a, J=10 Hz, 1 H), 2.11 - 2.21 (m, 1 H), 2.61 - 2.73 (m, 1 H), 2.84 (br d, J=7 Hz, 1 H), 3.05 (q, J=7 Hz, 2 H), 3.65 (br d, J=9 Hz, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 7.31 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.57 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.81 (br d, J=8 Hz, 1 H)

LCMS [M+H]⁺ = 400; Tr = 0.57; Método A

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga al procedimiento anterior, utilizando las aminas apropiadas

Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
73	2-(12-etil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo [6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-[(3R)-1-metil-3-piperidil]acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.19 - 1.35 (m, 4 H), 1.42 - 1.55 (m, 1 H), 1.68 (br d, J=9 Hz, 2 H), 1.92 (br d, J=7 Hz, 1 H), 2.04 (s a, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.54 - 2.63	0.54	374	A

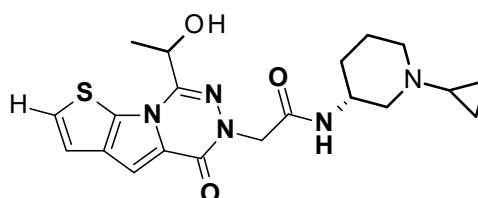
		(m, 1 H), 2.67 - 2.75 (m, 1 H), 3.04 (q, J=7 Hz, 2 H), 3.77 (br d, J=8 Hz, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 7.31 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.57 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.95 (br d, J=8 Hz, 1 H)			
69	2-(12-etil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.0 ^{2,6}]deca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N -[(3R)-1-[(2S)-2-hidroxiopropil]-3-piperidil]acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.10 (br d, J=6 Hz, 3 H), 1.32 (t, J=7 Hz, 3 H), 1.37 - 1.47 (m, 1 H), 1.68 - 1.93 (m, 3 H), 2.63 - 2.71 (m, 1 H), 2.80 (s a, 1 H), 2.94 - 3.15 (m, 4 H), 3.49 (s a, 2 H), 3.90 - 4.31 (m, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 5.40 (s a, 1 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.58 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.21 (br d, J=7 Hz, 1 H)	0.55	418	A

El siguiente ejemplo se sintetizó de forma análoga al procedimiento anterior, utilizando el imidato apropiado:

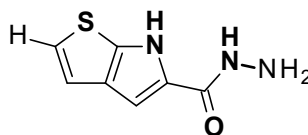
Ej. N.º	Nombre	NMR	LCM S Tr (min)	LCM S [M+ H] ⁺	LCMS Método Analítico

72	N-[(3R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il]-2-(9-oxo-12-propil-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.0 ² ,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.25 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 0.38 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (s a, 1H), 1.30 - 1.46 (m, 1H), 1.59 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 1.79 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.97 - 2.06 (m, 1H), 2.11 - 2.20 (m, 1H), 2.69 (ddd, J = 2.2, 4.8, 7.9 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.63 - 3.65 (m, 1H), 4.54 (s a, 2H), 7.31 - 7.35 (m, 2H), 7.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H).	0.66	414	A
----	---	---	------	-----	---

Ejemplos 44 y 51; N-((R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il)-2-(8-(1-hidroxietil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6 (5H)-il)acetamida

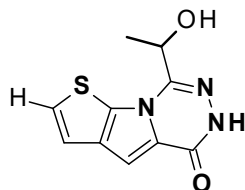


Int. 1: 6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carbohidrazida



A una solución de 6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxilato de metilo (4 g, 22.07 mmol) en 100 ml de EtOH se le añade solución de hidrazina (35 % en agua) (24.7 ml, 176.59 mmol) y esta solución se calienta a reflujo durante la noche. Después de enfriar la solución, el precipitado formado se filtra, se lava con éter y se seca al vacío. El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco (3.4 g, rendimiento del 85%).

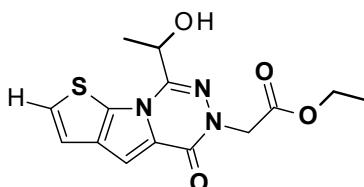
LCMS (método F): Tr = 1.15 min; MS m/z [M+H]⁺ 181.2

Int. 25: 8-(1-hidroxietil)-tieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-5(6H)-ona

En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carbohidrazida (2.5 g, 13.80 mmol) en 50 ml de DMF se le añade clorhidrato de 2-hidroxiopropanimidoato de etilo (2.74 g, 16.97 mmol). Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y media. Luego se añade tBuOK sólido (3.16 g, 27.59 mmol) y la mezcla resultante se agita en un Dry-syn precalentado a 90 °C durante 1 hora y media.

Después de enfriar a 0 °C, la mezcla se acidifica con HCl (1 M). El precipitado formado se filtra, se lava con agua y se seca a presión reducida en presencia de P₂O₅ proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo blando (800 mg, rendimiento del 25 %).

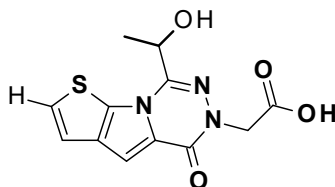
LCMS (método F): Tr = 1.25 min; MS m/z [M+H]⁺ 236.1

Int. 26: 2-(8-(1-hidroxietil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetato de etilo

A una solución de 8-(1-hidroxietil)tieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-5(6H)-ona (350 mg, 1.49 mmol) en 6 ml de DMF se le añade Cs₂CO₃ (581 mg, 1.79 mmol), seguido de una adición gota a gota de yodoacetato de etilo (222 µl, 1.79 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Luego, la mezcla se diluye con agua y se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo marrón claro (400 mg, rendimiento del 83 %).

LCMS (método F): Tr = 1.54 min; MS m/z [M+H]⁺ 322.1

Int. 27: ácido 2-(8-(1-hidroxietil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acético

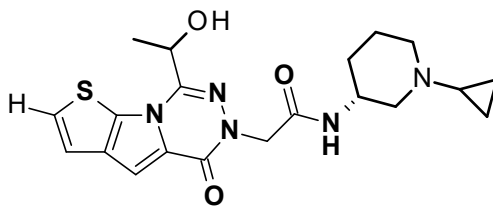


A una solución de 2-(8-(1-hidroxietil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetato de etilo (250 mg, 778 μ mol) en 10 ml de THF y 3 ml de MeOH se le añade una solución de NaOH (1 M) (3.89 ml, 3.89 mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidifica con HCl (1 M) y se extrae con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite marrón (230 mg, rendimiento del 100 %).

LCMS (método F): Tr = 1.20 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 294.1

Ej. 44: N-((R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il)-2-(8-(1-hidroxietil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6 (5H)-il)acetamida (Dia 1)

Ej. 51: N-((R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il)-2-(8-(1-hidroxietil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6 (5H)-il)acetamida (Dia 2)



En atmósfera de nitrógeno, a una suspensión de clorhidrato de (R)-1-ciclopropilpiperidin-3-amina (60 mg, 341 μ mol) y ácido 2-(8-(1-hidroxietil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acético (100 mg, 341 μ mol) en 5 ml de DMF se le añade DIPEA (298 μ l, 1.70 mmol) seguido de HATU (1565 mg, 409 μ mol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Después de la evaporación a presión reducida, el residuo se purifica mediante cromatografía de capa inversa usando el sistema Gilson GX271, CSH 50x250 mm, columna de 5 μ m (Waters^{MT}), agua/ácido fórmico (0.1% v/v) con un gradiente de ACN/FA (0.1% v/v) del 18 al 50 % en 25 min, para proporcionar los

dos diastereoisómeros: el Dia 1 en forma de un polvo amarillo (15 mg, rendimiento del 10 %) y el Dia 2 en forma de un polvo naranja (12 mg, rendimiento del 8 %).

1^{er} diastereoisómero (Dia 1):

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.71 - 0.96 (m, 4 H), 1.38 - 1.71 (m, 5 H), 1.75 - 2.02 (m, 2 H), 2.84 - 3.14 (m, 3 H), 3.37 - 3.54 (m, 2 H), 3.88 (s a, 1 H), 4.94 - 5.01 (m, 1 H), 5.16 - 5.30 (m, 2 H), 6.01 (s a, 1 H), 7.07 - 7.13 (m, 2 H), 7.19 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.58 (s a, 1 H)

LCMS [M+H]⁺ = 416; Tr = 0.46; Método A

2^o diastereoisómero (Dia 2):

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.71 - 0.95 (m, 4 H), 1.53 (d, J=7 Hz, 5 H), 1.75 - 2.01 (m, 2 H), 2.81 - 2.99 (m, 2 H), 3.01 - 3.16 (m, 1 H), 3.37 - 3.56 (m, 2 H), 3.88 (s a, 1 H), 4.94 - 5.01 (m, 1 H), 5.16 - 5.30 (m, 2 H), 6.01 (s a, 1 H), 7.07 - 7.13 (m, 2 H), 7.19 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.58 (s a, 1 H)

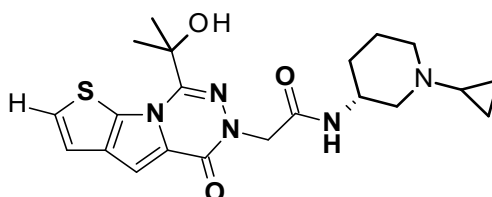
LCMS [M+H]⁺ = 416; Tr = 0.49; Método A

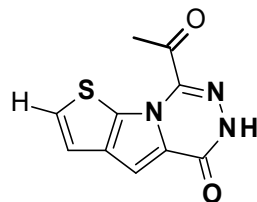
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga al procedimiento anterior, utilizando la amina adecuada:

Ej. N.º	Nombre	NMR	LCMS Tr (min)	LCMS [M+H] ⁺	LCMS Método Analítico
50 Dia 1	N-((R)-1-ciclobutylpiperidin-3-il)-2-(8-(1-hidroxietil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.38 - 1.48 (m, 1 H), 1.52 (d, J=6 Hz, 3 H), 1.61 - 1.81 (m, 3 H), 1.84 - 1.98 (m, 2 H), 2.07 - 2.24 (m, 4 H), 2.44 - 2.50 (m, 1 H), 2.60 - 2.73 (m, 1 H), 3.31 - 3.36 (m, 2 H), 3.61 - 3.74 (m, 1 H), 3.85 - 4.01 (m, 1	0.48	430	A

		H), 4.52 - 4.71 (m, 2 H), 4.95 - 5.04 (m, 1 H), 6.21 (br d, J=4 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.53 (d, J=6 Hz, 1 H), 8.33 (br d, J=7 Hz, 1 H)			
81 Dia 2	N-((R)-1-ciclobutilpiperidin-3-il)-2-(8-(1-hidroxietil)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.43 - 1.57 (m, 4 H), 1.59 - 1.80 (m, 3 H), 1.83 - 2.02 (m, 2 H), 2.03 - 2.22 (m, 4 H), 2.53 - 2.59 (m, 1 H), 2.62 - 2.74 (m, 1 H), 3.19 - 3.30 (m, 2 H), 3.68 (br d, J=8 Hz, 1 H), 3.90 (s a, 1 H), 4.88 - 5.08 (m, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 6.00 (br d, J=5 Hz, 1 H), 7.07 - 7.14 (m, 2 H), 7.19 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.55 (br d, J=7 Hz, 1 H)	0.51	430	A

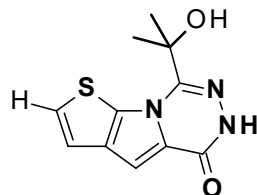
Ejemplo 52; N-((R)-1-ciclobutilpiperidin-3-il)-2-(8-(2-hidroxipropan-2-il)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida



Int. 28: 8-acetiltieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-5(6H)-ona

A una solución de 8-(1-hidroxietil)-tieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-5(6H)-ona (Int. 28) (400 mg, 1.70 mmol) en 15 ml de DMF se le añade peryodinano de Dess-Martin (1.14 g, 2.55 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se añade una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y el precipitado formado se filtra y se enjuaga con DCM proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón (395 mg, rendimiento del 100 %).

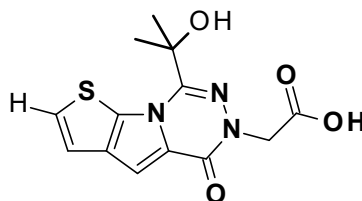
LCMS (método F): Tr = 1.36 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234

Int. 29: 8-(2-hidroxipropan-2-il)tieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-5(6H)-ona

En atmósfera de nitrógeno, se añade una solución (0.6 M en THF) de complejo de cloruro de lantano(III) y bis(cloruro de litio) (11.43 ml, 6.86 mmol) a una solución de 8-acetiltieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-5(6H)-ona (400 mg, 1.71 mmol) en 8 ml de THF anhidro. Se disminuye la temperatura a 0 °C y luego se añade gota a gota una solución (3 M en THF) de cloruro de metilmagnesio con un control de la temperatura entre 5 y 8 °C. Después de la adición total, la mezcla se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Luego se añade una solución acuosa de NH_4Cl (10 %), más acidificación con HCl (1 M) y la mezcla resultante se extrae con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón (220 mg, rendimiento del 51 %).

LCMS (método F): Tr = 1.42 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 250.1

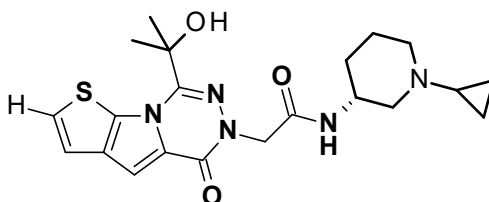
Int. 30: ácido 2-(8-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acético



A una solución de 8-(2-hidroxiopropan-2-il)tieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-5(6H)-ona (220 mg, 0.882 mmol) en 10 ml de DMF se le añade Cs_2CO_3 (345 mg, 1.06 mmol), seguido de una adición gota a gota de yodoacetato de etilo (128 μl , 1.06 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 h y 3 h a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con agua y se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de una cera de color marrón claro (290 mg, pureza del 64 %), que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS (método F): Tr = 1.32 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 308

Ej. 52: N-((R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il)-2-(8-(2-hidroxiopropan-2-ilo)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida



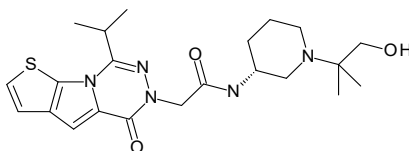
En atmósfera de nitrógeno, a una suspensión de clorhidrato de (R)-1-ciclopropilpiperidin-3-amina (44 mg, 246 μmol) y ácido 2-(8-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acético (63 mg, 205 μmol) en 2 ml de DMF se le añade DIPEA (179 μl , 1.02 mmol) seguido de HATU (94 mg, 246 μmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Después de la evaporación a presión reducida, el residuo se purifica mediante cromatografía de capa inversa usando el sistema Gilson GX271, CSH 50x250 mm, columna de 5 μm (Waters^{MT}), agua/ácido fórmico (0.1% v/v) con un

gradiente de ACN/FA (0.1% v/v) del 2 al 30 % en 40 min, para proporcionar después de la liofilización el compuesto del título en forma de un polvo blanco (3 mg, rendimiento del 3.5 %).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.15 - 0.48 (m, 4 H), 1.20 - 1.43 (m, 3 H), 1.58 (d, J=11 Hz, 9 H), 1.95 - 2.89 (m, 3 H), 3.58 - 3.73 (m, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 7.22 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.45 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.79 - 8.06 (m, 1 H)

LCMS [M+H]⁺ = 430; Tr = 1.98-2.00; Método C

Ejemplo 79; N-[(3R)-1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piperidin-3-il]-2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetamida



A 0 °C, a una solución de etil-2-metil-2-[3-[[2-(8-isopropil-5-oxotieno[3',2':4,5]pirrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-6(5H)-il)acetil]amino]piperidin-1-il]propanoato - (Ejemplo 80, 130 mg, 0.27 mmol) en 20 ml de THF se le añade gota a gota una solución (2 M en THF) de LAH (0.2 ml, 0.4 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a 0 °C mediante adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Después de la adición de EtOAc, la capa orgánica se lava con NaCl (3 veces), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida.

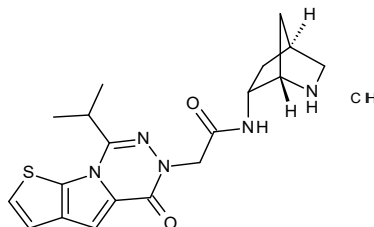
El residuo se purifica mediante cromatografía de fase inversa en columna Waters SunFire PrepC18 OBD de 30 x 100 mm, con agua que contiene un 0.1 % de HCO₂H con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 60 % en 15 min.

Después de concentrar al vacío y secar durante la noche, se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido blanco (95 mg, rendimiento del 80 %)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.92 (s, 6 H), 1.24 (m, 1 H), 1.35 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.45 (m, 1 H), 1.65 (d, J=9 Hz, 2 H), 2.17 (br dd, J=11, 9 Hz, 1 H), 2.26 - 2.34 (m, 1 H), 2.71 (m, 1 H), 2.85 (m, 1 H), 3.31 - 3.42 (m parcialmente oculto, 3 H), 3.71 - 3.78 (m, 2 H), 4.47 - 4.63 (m, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=8 Hz, 1 H)

LCMS [M+H]⁺ = 446; Tr = 2.55; Método A

Ejemplo 88; clorhidrato de N-[(1S,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-il]-2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)acetamida



Una solución de (1R,4R)-6-[[2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo [6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)acetil]amino]-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo obtenida siguiendo el proceso descrito en el ejemplo 1 y usando la amina apropiada (6-amino-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo) (676 mg, 1.39 mmol) en 10 mililitros de DCM se trata con ácido clorhídrico 4 M en dioxano (1.5 ml, 6 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El precipitado formado se filtra para dar 830 mg del título en forma de un sólido marrón.

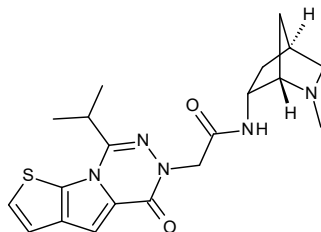
Se purifican 200 mg de este sólido mediante cromatografía de fase inversa en columna Waters SunFire PrepC18 OBD 30 x 100 mm, con agua que contiene un 0.1% de HCO₂H con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 60 % en 15 min.

Después de concentrar al vacío y secar durante la noche, se obtienen 80 mg del compuesto del título en forma de un sólido beige.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (br d, J=13 Hz, 1 H), 1.35 (dd, J=7, 2 Hz, 6 H), 1.48 - 1.56 (m, 1 H), 1.59 - 1.66 (m, 1 H), 1.97 - 2.07 (m, 1 H), 2.39 - 2.43 (m, 1 H), 2.64 - 2.74 (m, 1 H), 2.92 (br d, J=9 Hz, 1 H), 3.29 - 3.41 (m, 1 H), 3.53 (s a, 1 H), 4.03 (br dd, J=7, 4 Hz, 1 H), 4.54 - 4.68 (m, 2 H), 7.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.59 (d, J=6 Hz, 1 H), 8.25 (s, 2 H)

LCMS [M+H]⁺ = 386; Tr = 0.62; Método A

Ejemplo 82; 2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)-N-[(1S,4S)-2-metil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-il]acetamida



A una solución de N-[(1R,4S)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-il]-2-(12-isopropil-9-oxo-3-tia-1,10,11-triazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),4,7,11-tetraen-10-il)acetamida - ejemplo 88 (150 mg, 0.39 mmol) en 15 ml de MeOH, se le añaden posteriormente solución de formaldehído (0.22 ml, 2.14 mmol), cianoborohidruro de sodio (97.8 mg, 1.56 mmol) y ácido acético (0.018 ml, 0.32 mmol) y la mezcla se agita a 45 °C durante la noche.

La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se diluyó con AcOEt. Las capas orgánicas se lavan con NaHCO₃ saturado y agua, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida.

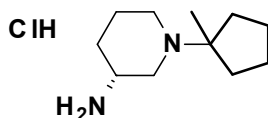
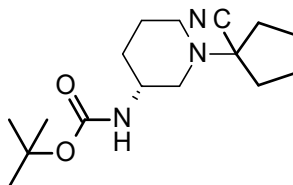
El residuo se purifica mediante cromatografía de fase inversa en columna Waters SunFire PrepC18 OBD de 30 x 100 mm, con agua que contiene un 0.1 % de HCO₂H con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 60 % en 15 min.

Después de concentrar al vacío y secar durante la noche, se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido blanco (62 mg, rendimiento del 40 %)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.82 (dt, J=12, 3 Hz, 1 H), 1.28 (br d, J=10 Hz, 1 H), 1.37 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.58 (br d, J=10 Hz, 1 H), 1.85 - 1.93 (m, 1 H), 2.18 - 2.25 (m, 4 H), 2.30 - 2.36 (m, 1 H), 2.67 - 2.72 (m, 1 H), 2.90 (s a, 1 H), 3.37 - 3.41 (m, 1 H), 3.91 - 3.98 (m, 1 H), 4.53 - 4.66 (m, 2 H), 7.32 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.59 (d, J=6 Hz, 1 H), 7.73 (br d, J=8 Hz, 1 H)

LCMS [M+H]⁺ = 400; Tr = 0.62; Método A

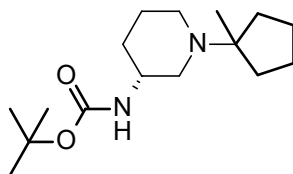
Síntesis de componentes elementales de aminas

Intermedio 31: Clorhidrato de (3R)-1-(1-metilciclopentil)piperidin-3-amina**Int. 32: N-[(3R)-1-(1-cianociclopentil)-3-piperidil]carbamato de terc-butilo**

A una solución de N-[(3R)-3-piperidil]carbamato de terc-butilo (2 g, 9.98 mmol) y ciclopentanona (0.88 ml, 9.98 mmol) en 20 ml de DCM se le añadió isopropóxido de titanio(IV) (3.0 ml, 9.98 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. Se añadió cianuro de dietilaluminio (1 M en tolueno) (11.98 ml, 11.98 mmol) y la solución se agitó durante 20 horas más. Después de diluir con DCM, se añade agua y la mezcla resultante se filtra y se lava con DCM y agua. La capa acuosa se extrae con DCM. Las capas orgánicas se agrupan, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida.

El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano/AcOEt (del 0 % al 50 %) proporcionando el compuesto del título (944 mg, rendimiento del 33 %) en forma de un aceite amarillo.

LCMS (método A): Tr = 1.17 min; MS m/z [M+H]⁺ 294

Int. 33: N-[(3R)-1-(1-metilciclopentil)-3-piperidil]carbamato de terc-butilo

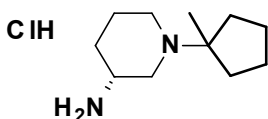
En atmósfera de N₂, se enfría a 0 °C una solución de N-[(3R)-1-(1-cianociclopentil)-3-piperidil]carbamato de terc-butilo (300 mg, 1.02 mmol) en 5 ml de THF y se añade gota a gota bromuro de metilmagnesio 3 M en Et₂O (1.70 ml, 5.11 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpe con NH₄Cl acuoso saturado y la

capa acuosa se extrae con AcOEt. Las capas orgánicas se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran a presión reducida.

El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando DCM/MeOH (del 0 % al 10 %) proporcionando el compuesto del título (85 mg, rendimiento del 30 %) en forma de un aceite amarillo.

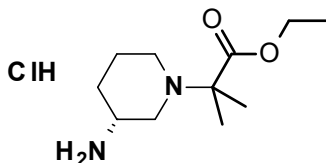
LCMS (método A): Tr = 0.54 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283

Int. 31: Clorhidrato de (3R)-1-(1-metilciclopentil)piperidin-3-amina

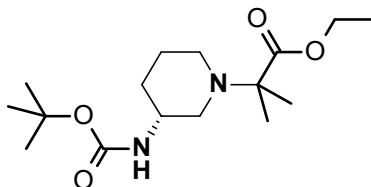


Se trató una solución de N-[(3R)-1-(1-metilciclopentil)-3-piperidil]carbamato de terc-butilo (85 mg, 0.30 mmol) en 5 ml de DCM con ácido clorhídrico 4 M en dioxano (0.15 ml, 0.60 mmol) y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El precipitado formado se filtra para dar 68 mg de un aceite de color naranja que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Intermedio 34: 2-[(3R)-3-amino-1-piperidil]-2-metil-propanoato de etilo; clorhidrato



Int. 35: 2-[(3R)-3-(terc-butoxycarbonilamino)-1-piperidil]-2-metil-propanoato de etilo



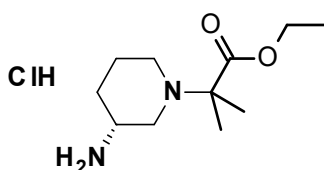
A una solución de N-[(3R)-3-piperidil]carbamato de terc-butilo (4 g, 20 mmol) en 80 ml de acetonitrilo se le añade K_2CO_3 (6.8 g, 49.5 mmol) y 2-bromoisobutirato de etilo (5.76 g, 29.56 mmol). La mezcla se agita a 80 °C durante 72 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con agua y se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas

combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a presión reducida.

El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano/EtOAc (del 0 % al 30 %) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4.2 g, rendimiento del 66 %).

LCMS (método D): Tr = 1.71 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315

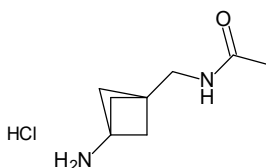
Int. 34: 2-[(3R)-3-amino-1-piperidil]-2-metil-propanoato de etilo; clorhidrato



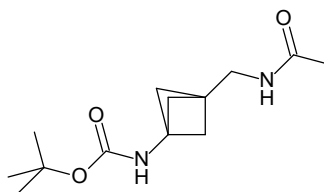
A una solución de 2-[(3R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-1-piperidil]-2-metil-propanoato de etilo (Int. 35) (4.2 g, 13.4 mmol) en 40 ml de dioxano se le añade una solución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano (34 ml, 136 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Luego, la mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se tritura en Et_2O . Después de secar durante la noche al vacío en presencia de P_2O_5 , el compuesto del título se obtiene en forma de un sólido blanco (3.5 g, rendimiento del 98 %).

LCMS (método B): Tr = 0.16 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 215

Intermedio 36: N-[(3-amino-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]-N-acetamida; clorhidrato



Int. 37: N-[3-(acetamidometil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato de terc-butilo

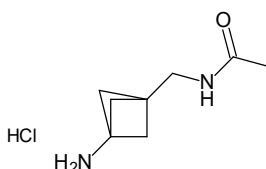


A una solución de N-[3-(aminometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il]carbamato de terc-butilo (300 mg, 1.41 mmol) y DIPEA (1.23 ml, 7.07 mmol) en 10 ml de DCM

se le añade gota a gota cloruro de acetilo (80 μ l, 1.13 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se neutraliza con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y luego se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a presión reducida. Después de secar durante la noche al vacío en presencia de P_2O_5 , el compuesto del título se obtiene en forma de un sólido blanco (300 mg, rendimiento del 83 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (s, 9 H), 1.73 (s, 6 H), 1.80 (s, 3 H), 3.17 (d, $J=6$ Hz, 2 H), 7.40 (m a, 1 H), 7.70 (m, 1H)

Int. 36: N-[(3-amino-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]-N-acetamida; clorhidrato



A una solución de N-[3-(acetamidometil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]carbamato de terc-butilo (200 mg, 0.79 mmol) en 5 ml de dioxano se le añade a una solución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano (2 ml, 8 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Luego, la mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se tritura en Et_2O . Después de secar durante la noche al vacío en presencia de P_2O_5 , el compuesto del título se obtiene en forma de un sólido blanco (160 mg, rendimiento del 98 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.81 (s, 3 H), 1.83 (s, 6 H), 3.23 (d, $J=6$ Hz, 2 H), 7.86 (m a, 1 H), 8.56 (m, 3H)

Los compuestos de fórmula (I) se sometieron a estudios bioquímicos para evaluar sus actividades utilizando los siguientes métodos *in vitro*:

Ensayo de secreción de IL-1 β

Se mantuvieron células monocíticas THP-1 (DSMZ) en medio RPMI (medio RPMI 1640 (1x) + FBS al 10 %, Eurobio CVFSVFOO-OU). Posteriormente, las células se sembraron a razón de 16000 células por pocillo en placas de cultivo celular de fondo redondo de 96 pocillos (TPP, ref. 92097) y se mantuvieron con RPMI y solución de albúmina sérica bovina al 0.1 %. La activación del inflamasoma NLRP3 requiere tanto una etapa de cebado dependiente de NF- κ B como la adición de un activador de NLRP3. La etapa de cebado se indujo con LPS (10 ng/ml, Sigma, ref.: L4391) durante 3 h a 37 °C,

después se añadieron a las células compuesto, en una serie de diluciones en serie 1:3.10 en DMSO 1:100, y el activador nigericina (Sigma Aldrich, ref.: SML1779) 10 μ M (concentración final) y se incubaron conjuntamente durante 2 h. Se eliminaron 50 μ l de sobrenadante y se supervisaron los niveles de IL-1 β utilizando un ensayo MSD (inmunoensayo de luminiscencia electroquímica (ECLI) según las instrucciones del fabricante.

Ensayo de secreción de TNF- α

Las células monocíticas THP-1 (DSMZ) se mantuvieron en medio RPMI (medio RPMI 1640 (1x) + FBS al 10 %, biowest S181H). Después, las células se diferenciaron a 160000 células por pocillo en placas de cultivo celular de fondo plano de 96 pocillos con RPMI + solución de albúmina sérica bovina al 0.1% y 12-miristato 13-acetato de forbol 0.5 μ M (PMA; Sigma, ref.: P8139) durante la noche a 37 °C. Los compuestos experimentales se prepararon y se añadieron como se ha descrito anteriormente. La secreción de TNF- α se desencadenó mediante la adición de 0.5 μ g/ml de LPS (invivoGen, tlr1-3pelps) y las células se incubaron durante 24 h. Se eliminaron 2.5 μ l de sobrenadante y se supervisaron los niveles de TNF- α utilizando un ensayo MSD (mesoescala, K15049) según las instrucciones del fabricante.

Interpretación de los datos

Los valores de CI_{50} se calcularon a partir del gráfico del porcentaje de inhibición frente a la concentración de inhibidor mediante un ajuste logístico de acuerdo con: $y = A2 + (A1 - A2) / (1 + (x / CI_{50})^p)$ donde y es el % de inhibición a la concentración del inhibidor, x. A1 es el valor mínimo de inhibición, es decir, 0 %, y A2 el valor máximo de inhibición, es decir, 100 %. El exponente, p, es el coeficiente de Hill. El ajuste de la curva se realizó con un software desarrollado internamente.

Evaluación de la proporción en cerebro con respecto al plasma

Una solución de 3 mg de compuesto en un vehículo genérico (Glicofurol/solutol/Dextrosa al 5 %: 10 %/5 %/85 %, ajustado a pH 3), concentración final 0.2 mg/ml, se agita durante la noche a temperatura ambiente protegida de la luz.

A ratones hembra C57Bl6 de entre 8 y 12 semanas de edad se les administra la solución preparada, como una dosis intravenosa única de 1 mg/kg en la vena de la cola con un volumen de dosis de 5 ml/kg. Se evalúa un total de 3 réplicas de animales para cada compuesto utilizando un enfoque de muestreo terminal. Una vez transcurridas 0.25 h desde la dosificación, bajo anestesia, se recogen 400 µl de sangre y todo el cerebro. La muestra de sangre se centrifuga a 4 °C durante 10 minutos a 1500 g; el cerebro se pesa y se homogeneiza usando agua desionizada proporcionando una relación final de (1/2: p/v). Las concentraciones en plasma y cerebro se miden mediante un método exploratorio LC-MS/MS.

Se calcula la relación entre la concentración individual en cerebro y plasma para cada animal y se notifica el valor medio geométrico.

Los valores de Cl_{50} para los compuestos divulgados en el presente documento fueron generalmente inferiores a 10 µM, más particularmente inferiores a 1 µM, como se indica en la siguiente tabla:

Exp. N.º	IL1b Cl_{50} (µM)	TNF-a inhibición a 10 µM	TNF-a inhibición a 3 µM	Relación cerebro/plasma
1	0.661	-17.7	-5.1	
2	0.577	-51.5	3.3	
3	0.335	-8.2	3.1	
4	0.054	7.5	21.5	
5	1.230	-14.1	-18.2	
6	0.158			7.58
7	1.790			
8	0.801	-21.8	-10.0	
9	9.560			
10	0.101	-11.9	3.0	5.84
11	0.045	-12.7	20.1	3.20
12	0.540			
13	0.168	22.2	5.2	
14	0.237	-18.8	-0.5	

Exp. N.º	IL1b CI ₅₀ (µM)	TNF-α inhibición a 10 µM	TNF-α inhibición a 3 µM	Relación cerebro/plasma
15	2.740			
16	1.520			
17	0.300	31.4	11.2	
18	0.236	21.6	9.6	1.56
19	0.225	-22.7	27.7	
20	0.185	-26.0	-6.1	
21	0.060	13.5	11.7	
22	0.400	14.5	-2.9	
23	0.311	3.3	1.8	
24	2.890	15.5	12.0	
25	0.768			
26	1.990			
27	1.030			
28	0.775	-45.5	34.4	
29	1.140			
30	1.200			
31	0.030	32.5	10.5	
32	3.060			
33	2.750			
34	6.160			
35	2.380	5.7	23.0	
35	0.516			
37	0.045			
38	1.300			
39	2.230			
40	0.259			
41	0.037			1.56
42	1.150			

Exp. N.º	IL1b CI ₅₀ (µM)	TNF-a inhibición a 10 µM	TNF-a inhibición a 3 µM	Relación cerebro/plasma
43	0.133			0.42
44	0.278			
45	1.530			
46	8.200			
47	1.030			
48	0.0589			
49	0.027			
50	0.650			
51	>10000			
52	0.082			
53	1.07			
54	1.71			
55	3.23			
56	1.47			
57	1.01			
58	0.657			
59	0.034			1.15
60	0.130			
61	0.159			
62	0.850			
63	1.66			
64	0.109			
65	3.80			
66	2.07			
67	0.446			
68	2.28			
69	3.43			
70	0.148			

Exp. N.º	IL1b CI ₅₀ (µM)	TNF-α inhibición a 10 µM	TNF-α inhibición a 3 µM	Relación cerebro/plasma
71	0.07			
72	>10.00			
73	>10.00			
74	0.344			
75	0.157			
76	0.978			
77	0.078			
78	0.326			
79	0.029			
80	0.322			
81	>10.00			
82	4.50			
83	1.88			
84	5.95			
85	>10.00			
86	>10.00			
87	>10.00			
88	>10.00			

Por lo tanto, es evidente que los compuestos de fórmula (I) tienen una actividad inhibidora sobre el inflamasoma de la proteína receptora tipo NOD 3 (NLRP3).

Por tanto, los compuestos de fórmula (I) pueden usarse como inhibidores de la vía del inflamasoma de la proteína receptora tipo NOD 3 (NLRP3).

Por tanto, los compuestos de fórmula (I) pueden usarse como medicamentos, especialmente medicamentos que son inhibidores de la vía del inflamasoma de la proteína receptora tipo NOD 3 (NLRP3).

Por tanto, según otro de sus aspectos, un objeto de la presente divulgación son los medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición del mismo con un ácido farmacéuticamente aceptable.

Estos medicamentos se emplean terapéuticamente en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, en particular enfermedad de Parkinson, atrofia sistémica múltiple, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica o lesión cerebral.

Según otra realización, la presente divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden como principio activo un compuesto de fórmula (I). Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Estas composiciones farmacéuticas también pueden contener al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dichos excipientes se eligen, según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales conocidos por el experto en la materia.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en el tratamiento de patologías en las que está implicada la vía del inflammasoma de la proteína receptora tipo NOD 3 (NLRP3).

La presente divulgación, según otro de sus aspectos, también proporciona un método para tratar las patologías indicadas anteriormente.

Por tanto, también se describe un método para tratar la enfermedad de Parkinson, la atrofia sistémica múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica o la lesión cerebral, que incluye administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.